肺がん検診エビデンスレポート

2024 年度版

2025 年 3 月 31 日

肺がん検診文献レビュー委員会

目次

要旨 3

I. 目的 4

II. 疫学 6

1. 肺がんの疫学 6
2. 肺がん罹患率・死亡率の推移 8
3. 日米の肺がんの組織型割合の推移 17
4. 喫煙者の定義 21

III. 肺がん検診 24

1. 肺がん検診の現状 24
2. 「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版」の概要 27

IV. 検査方法 31

1. 胸部 X 線（CXR） 31
2. 喀痰細胞診 31
3. 低線量 CT(LDCT) 32

V. 評価方法 33

VI. 科学的根拠：低線量 CT 40

1. CQ1_1.低線量 CT による肺がん検診の有効性 40
2. CQ1‘. 非喫煙者・軽喫煙者を対象とした低線量 CT 検診 62
3. CQ2. 低線量 CT 検診の感度・特異度 64
4. CQ3. 不利益：偽陽性率・要精検率 76
7. CQ3_4. 不利益：放射線被曝 101

VII. 科学的根拠：CXR 135

2.PLCO の評価 142
4.PLCO と国内症例対照研究の背景 159

Ⅷ. 科学的根拠：喀痰細胞診 165

IX. 実務課題 171

1.肺がん検診の対象年齢 171
2.検診間隔 186

X. 考察 189

XI. 証拠のレベル 201

補足資料 210

補足資料 1. LDCT 検診検索結果 210

補足資料 2. 胸部 X 線検診検索結果 215

文献レビュー委員会名簿 218

要旨

目的

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」作成のための科学的根拠を提示し、利益不利益バランスを評価する。

対象とする検診方法

肺がん検診の方法として、低線量 CT（LDCT）、胸部 X 線、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法を検討した。

作成方法

1） 肺がん検診の Analytic Framework を作成した。CQ1 は介入による肺がん死亡率減少効果、CQ2 は検査精度（感度・特異度）、CQ3 は検査の不利益が該当する。LDCT 検診については CQ1 から CQ3 までの評価を行い、胸部 X 線、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法については、前回からの更新となることから CQ1 のみを評価した。

2） 2022 年 4 月までに発表された研究論文を、MEDLINE(PubMed、Ovid)、Cochrane Library、医中誌 Web などを用いて検索し、低線量 CT（LDCT）、胸部 X 線（単独）、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法を含む検診方法に関するシステマティックレビューを行った。

3） LDCT 検診の CQ1 から CQ3 に至る利益（肺がん死亡率減少効果）と不利益に関する科学的根拠を整理し、利益不利益バランスを相対的に検討した。

4） 胸部 X 線（単独）、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法については、CQ1 の有効性について再検討し、利益不利益バランスを相対的に検討した。

結果

1） LDCT 検診は、重喫煙者（現在喫煙者・過去喫煙者）を対象としたランダム化比較対照試験が欧米で行われており、肺がん死亡率減少効果を認める。一方、偽陽性、過剰診断、放射線被曝、Incidental findings などの不利益を認める。重喫煙者に対する肺がん死亡率減少効果に関する科学的根拠の信頼性は中等度とし、利益は大きいが不利益は中等度と判断した。一方、非喫煙者を対象とした評価研究はなかった。

2） 胸部 X 線（単独）については、米国におけるランダム化比較対照試験(PLCO)において肺がん死亡率減少効果を確認した。非喫煙者・重喫煙者（現在喫煙者・過去喫煙者）ともに科学的根拠の信頼性は中等度と判断した。ただし、両者を対象とした肺がん検診の利益は小さく、不利益は中等度である。

3） 胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法では肺がん死亡率減少効果は確認できないと判断した。

I. 目的

1987 年の胸部 X 線を主体とした肺がん検診は、その後に国内で行われた症例対照研究の根拠となった。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」では胸部 X 線検診を主体とした肺がん検診の有効性評価を再確認し、高危険群には胸部 X 線と喀痰細胞診の併用、非高危険群には胸部 X 線による肺がん検診を推奨した[I-1)]。しかし、ガイドライン作成当時、低線量 CT(LDCT)検診は端緒についたばかりで、有効性に関する検討は十分行われていなかった。わが国では、1990 年代 LDCT が肺がん検診として導入されたが、試行調査の報告に留まっていた [1,2)]。米国では National Lung Project により重喫煙者を対象としたランダム化比較対照試験が公表され [4)]、重喫煙者を対象とした LDCT 検診の有効性が検証された。その成果を受け、2013 年に U.S. Preventive Services Task Force も同法を推奨した [5)]。さらに、欧州でも LDCT 検診に関するランダム化比較対照試験が複数実施された [5)]。

本レポートでは、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」作成のため、国際的に有効性が確立している高危険群の LDCT とわが国における標準的な方法としての胸部 X 検査（単独）および喀痰細胞診の併用法について科学的根拠を評価する。さらに、その結果に基づき、利益不利益バランスを検討する。

文献

1. 平成 18 年度 国立がんセンターがん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版, https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf
2. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner Lancet. 1998;351(9111):1242-5. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08229-9. PMID: 9643744
3. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology. 1996;201(3): 798-802. doi: 10.1148/radiology.201.3.8939234. PMID: 8939234
4. National Lung Screening Trial Research Team, et al. 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
5. US Preventive Services Task Force. 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

6. 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: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(10):971-87. doi: 10.1001/jama.2021.0377. PMID: **33687468**

Ⅱ．疫学

1. 肺がんの疫学

日本の 2019 年の肺がん(ICD-10 コード: C33-34)罹患数は男性 84,325 人、女性 42,221 人であり、それぞれ全がん罹患数の 14.9%と 9.8%を占める。がん罹患数の順位では男性は 4 位、女性は 3 位である。年齢調整罹患率(/10 万)は 42.4(男性 61.9、女性 26.1)であり、年齢階級別罹患率は年齢とともに上昇する [1)]。

2022 年の肺がん死亡数は男性 53,750 人、女性 22,913 人であり、それぞれ全がん死亡数の 24.1%と 14.1%を占める。がん死亡数の順位では男性は 1 位、女性は 2 位である。年齢調整死亡率は(/10 万)は 20.9(男性 33.9, 女性 10.3)であり、年齢階級別死亡率は年齢とともに上昇する [2)]。

肺がんの病因・リスク因子として最も重要な生活習慣は喫煙であり、アスベスト曝露、慢性閉塞性肺疾患、結核、肺がんの既往や家族歴もリスク因子として知られている [3)]。

JPHC 研究では、非喫煙者に対して男性喫煙者の肺がんリスクは相対リスク(relative risk, RR)= 4.5 (95%信頼区間(95%CI): 3.0-6.8)、女性では RR=4.2 (95%CI: 2.4-7.2)であった [4)]。これをもとに算出された喫煙の寄与危険割合は男性 68%、女性 18%となり [5)]、喫煙は大気汚染や職業的曝露、放射線被曝よりも影響が大きい。

喫煙と肺がんリスクについては、喫煙強度や受動喫煙、禁煙後の影響も注目されている。また、日本では喫煙率の低下やフィルターたばこの普及に伴い、肺腺がんが大きく増加した一方、扁平上皮がんや小細胞がんが減少した [6,7)]。肺腺がんは非喫煙者でも発生することがある。また、肺野病変が主であるため症状が出にくいが、比較的早期から胸部 X 線検査や CT 検査などで発見できる。一方、扁平上皮がんや小細胞がんは肺門部に多く発生するため、初期に胸部 X 線検査で発見するのは難しいが、咳や痰などの症状があり、喀痰細胞診が有用である。肺がんの組織型割合の変化や、喀痰細胞診によるがん発見数減少 [8)]を考慮すると、従来の胸部 X 線検査と喀痰細胞診を用いた検診プログラムのあり方について検討する必要がある。

文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録) [Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2024/4/23]
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(人口動態統計) [Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2024/4/23]
3. 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン. 1. 危険因子と臨床症状, 検出

方法. [Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2017/1/1/170101010100.html, accessed 2024/4/22]

4. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S; JPHC Study Group. Japanese Public Health Center. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. Int J Cancer. 2002;99(2):245-51. doi: 10.1002/ijc.10308. PMID: 11979440
5. 国立がん研究センターがん対策研究所　予防関連プロジェクト. たばこと肺がんの関係について. [Available from: https://epi.ncc.go.jp/jphc/outcome/254.html, accessed 2024/4/22]
6. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. Int J Cancer. 2011;128(8):1918-28. doi: 10.1002/ijc.25531. PMID: 20589676
7. 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
8. 厚生労働省. 地域保健・健康増進事業報告健康増進編(令和４年度、平成 24 年度、平成 14 年度). [Available from: https://www.e-stat.go.jp/, accessed 2024/4/25]

2. 肺がん罹患率・死亡率の推移

1) 日本における肺がん罹患率・死亡率の動向

全国がん登録罹患データによると 2018 年の肺がん (ICD-10 コード: C33-34) の年齢調整罹患率 (/10 万) は 41.8 (男性 61.5、女性 25.5) であり [1]、年齢調整死亡率 (/10 万) は 21.6 (男性 35.5、女性 10.6) である [2]。2018 年の年齢階級別罹患率は男女とも年齢が高くなるほど上昇する傾向があるが、80 歳以上の女性の罹患率は横ばいである。また、女性と比べて男性の増加率は大きい (図 1)。年齢階級別死亡率も男女とも年齢が高くなるほど上昇する。女性と比べて、男性の死亡率は一貫して高い (図 2)。

地域がん登録全国推計値の罹患データ [3] による肺がん年齢調整罹患率は、男性は 1985 年に一時的な増加があるが、1996 年まで一貫して上昇した。その後横ばいであったが、2007 年以降再び上昇した。女性は緩やかな上昇傾向が続いている。肺がん死亡率は男女とも 1996 年をピーク (男性 48.1、女性 12.6) として緩やかに低下している (図 3)。さらに、男女別の年齢階級別罹患率・死亡率の推移を図 4 と図 5 に示す。男性の年齢階級別罹患率の全体的な傾向として罹患率は緩やかな上昇から横ばいとなっている。40 代の肺がん死亡率は 2000 年をピークに低下している。50 代から 70 代の死亡率も緩やかに低下しているが、80-84 歳と 85 歳以上の死亡率は横ばいである (図 4)。

女性の年齢階級別罹患率の全体的な傾向として罹患率は緩やかに上昇している。40 代から 70 代の死亡率は緩やかに低下しているが、80-84 歳と 85 歳以上の死亡率は横ばいである (図 5)。

1987 年の肺がん検診導入後も罹患率が上昇していた要因として、喫煙率が低下し始めた時期が関連している可能性が高い。男性では 1980 年代以降に喫煙率が低下し始めた一方、女性では 2000 年代から緩やかに低下している [4]。また、2000 年代以降に低線量肺がん CT 検査が人間ドック等で広く実施されるようになり、肺がん発見数を増加させた可能性もある [5]。さらに、2010 年以降の罹患率の増加は、拠点病院での院内がん登録の整備により登録漏れが減少したためと考えられる。

肺がん死亡率の低下は喫煙率低下による罹患率の低下、検診による早期発見の影響に加えて、2002 年に承認されたゲフィチニブなどの治療の進歩も大きく影響している [6]。

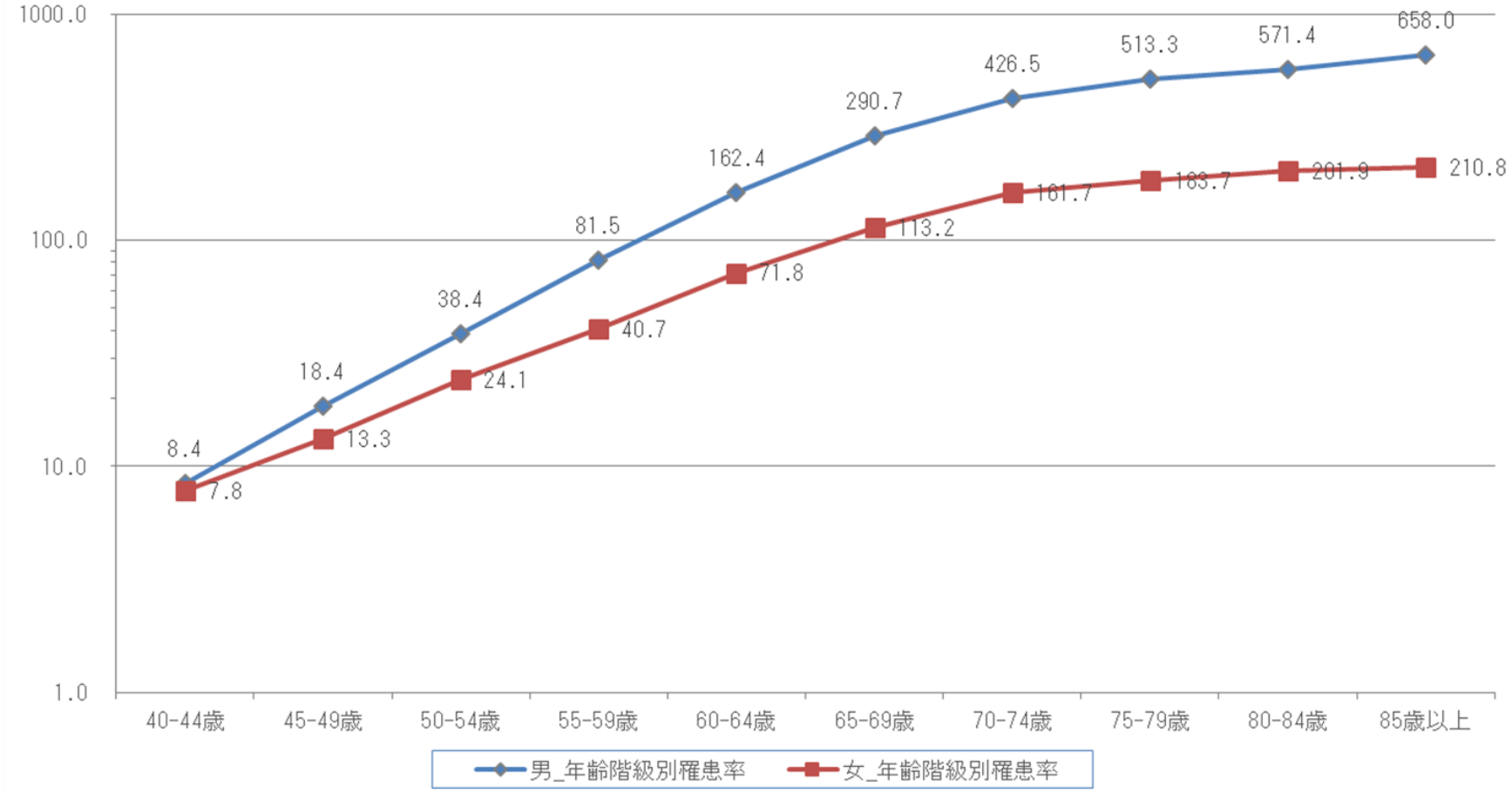
2) 肺がん罹患率・死亡率の国際比較

国際がん研究機関 (IARC) の 5 大陸のがん罹患率 (CI5) のデータを用いて、日本と海外の肺がん罹患率の推移を検討した。米国男性における肺がん年齢調整罹患率は 1987 年をピークに大きく低下 (年齢調整罹患率 204.2 から 114.6) している。米国女性の年齢調整罹患率は 1991 年 (105.8) まで上昇後横ばいであったが、近年は低下している。日本における肺がん年齢調整罹患率は男性では横ばいから上昇、女性では上昇傾向であり、男性は国際的にも

高い水準に留まっている (2010 年日本男性 146.5、米国男性 121.5) (図 6) [7]。肺がん年齢調整死亡率は中国を除いて低下している。また、女性より男性の死亡率低下が大きい [8] (図 7)。罹患率低下は喫煙率低下や、1 人あたりの年間たばこ消費量減少の影響が大きいと考えられる [9]。男性に比べて女性における喫煙率低下は小さく、女性の罹患率・死亡率推移の変化は小さい。

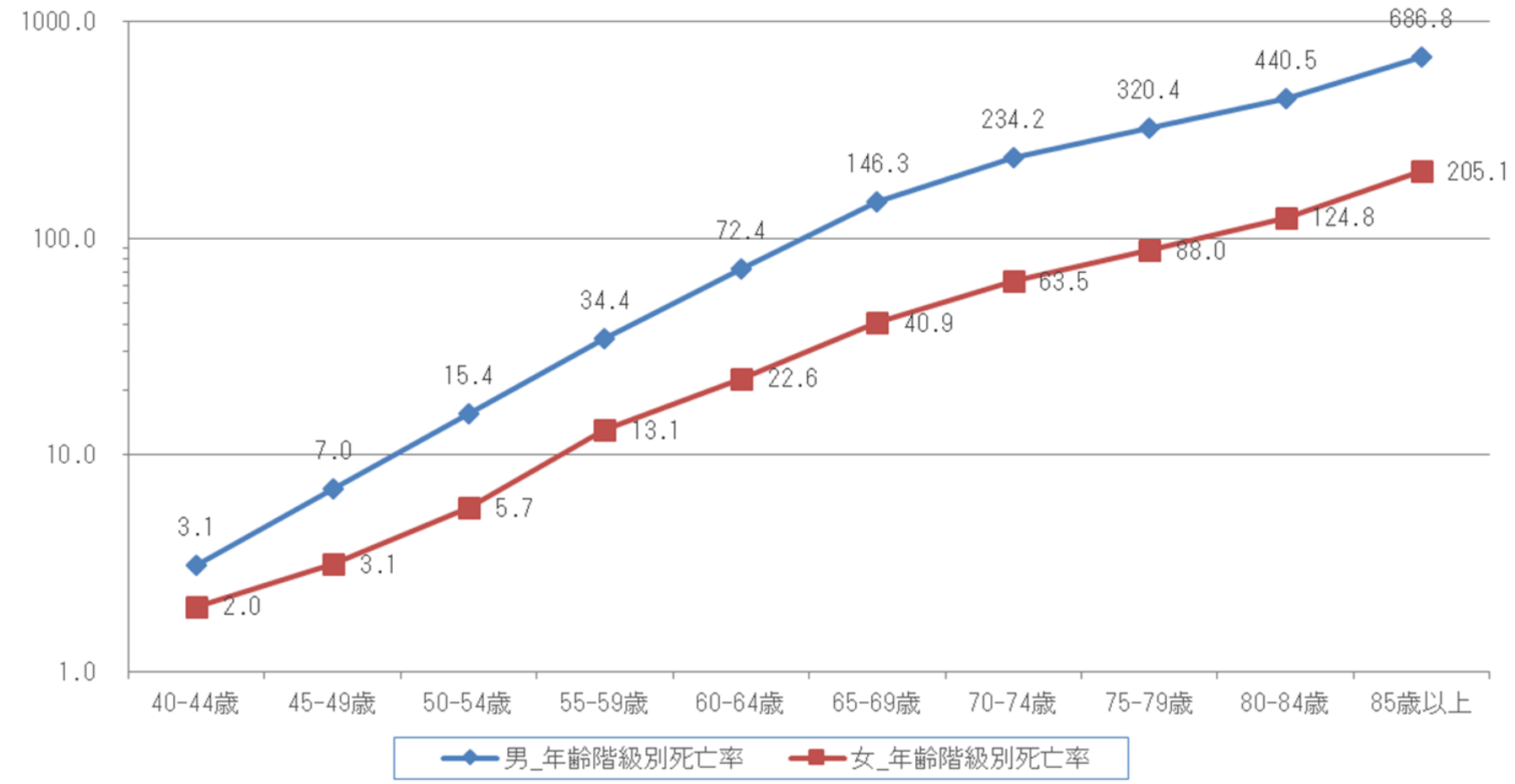
文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(人口動態統計)[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
3. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計 (MCIJ))[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
4. JT(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). [Available from: https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html, accessed 2022/4/14]
5. 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 5 版. [Available from: https://www.jscts.org/pdf/guideline/gls5th201710.pdf, accessed 2022/4/14]
6. 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
7. IARC. CI5plus. [Available from: https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx, accessed 2022/4/14]
8. IARC. WHO Cancer Mortality Database. [Available from: https://www-dep.iarc.fr/whodb/whodb.htm, accessed 2022/4/14]
9. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. Int J Cancer. 2011;128(8):1918-28. doi: 10.1002/ijc.25531. PMID: 20589676[2].



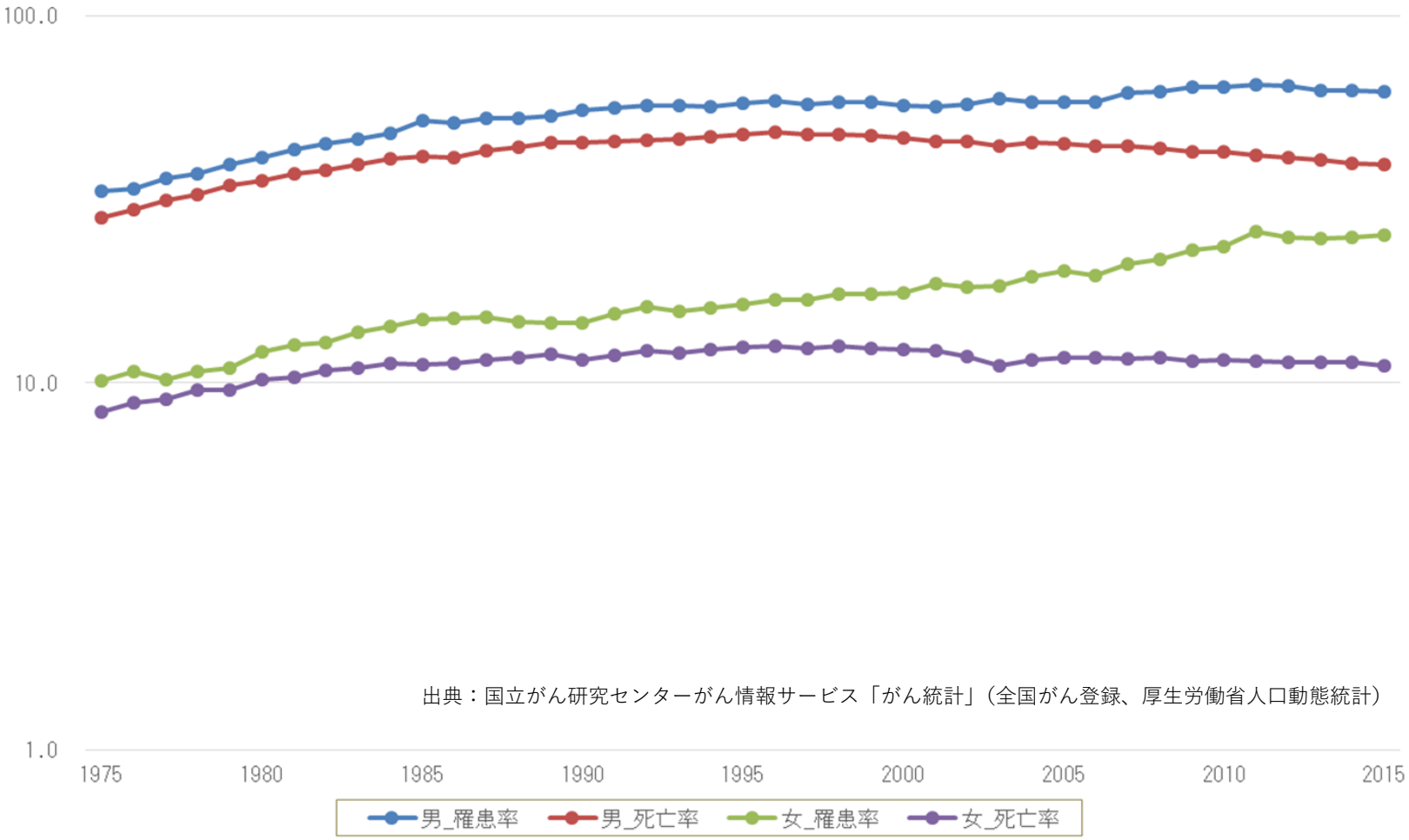
出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)

図 1. 肺がんの年齢階級別罹患率 (2018 年、全国がん登録、対人口 10 万人)



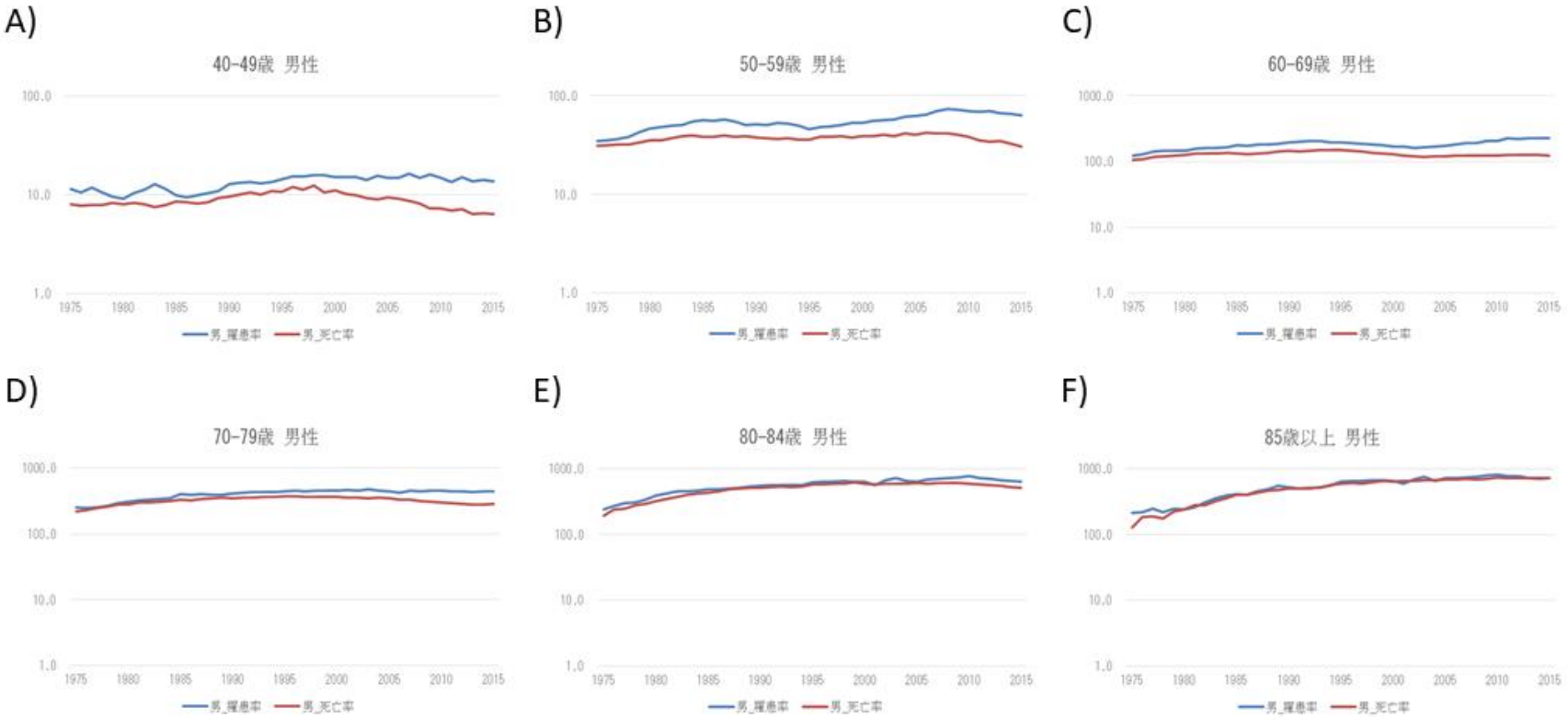
出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）

図 2. 肺がんの年齢階級別死亡率 (2018 年、人口動態統計、対人口 10 万人)



出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録、厚生労働省人口動態統計）

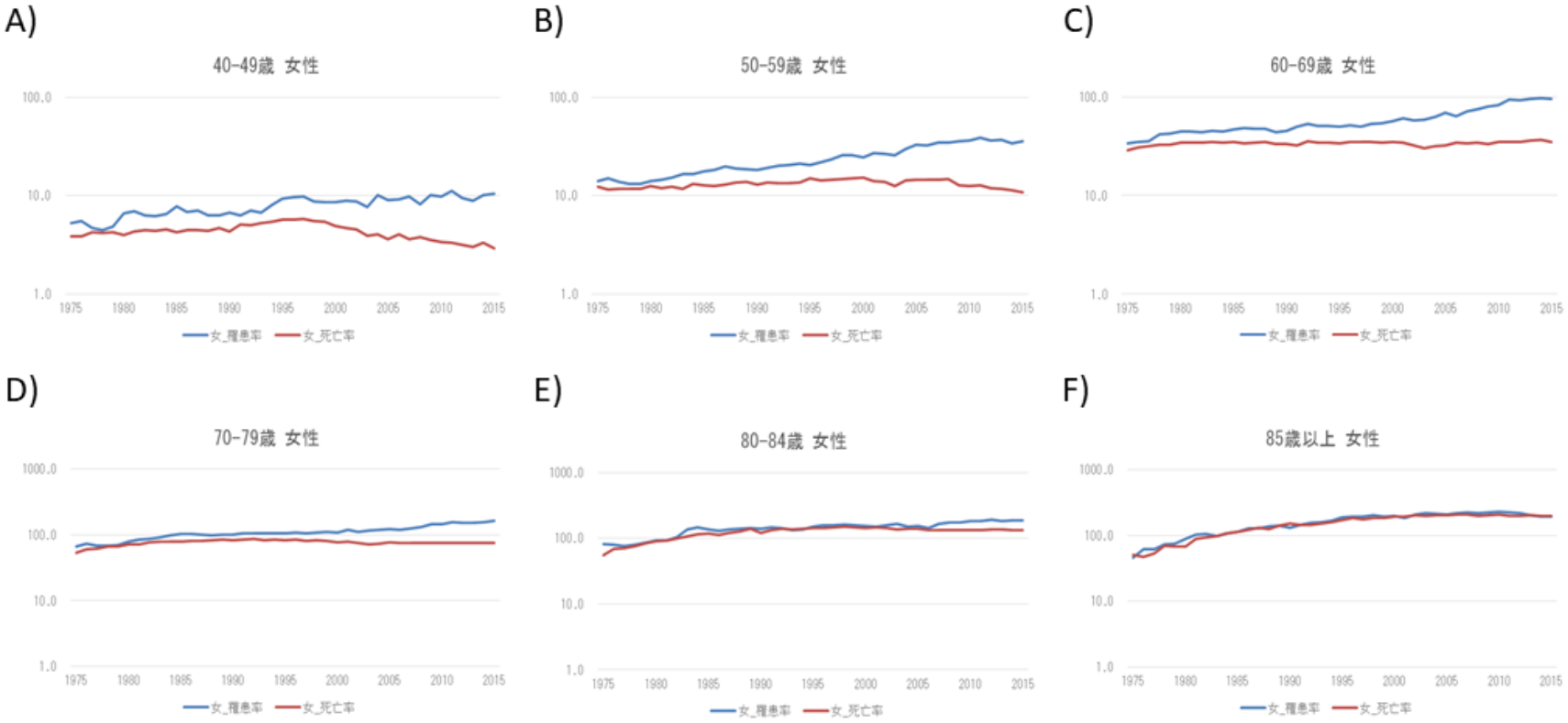
図 3. 肺がん年齢調整罹患率と死亡率の推移 (1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人)



A) 40-49歳、B) 50-59歳、C) 60-69歳、D) 70-79歳、E) 80-84歳、F) 85歳以上

出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」
（全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）、厚生労働省人口動態統計）

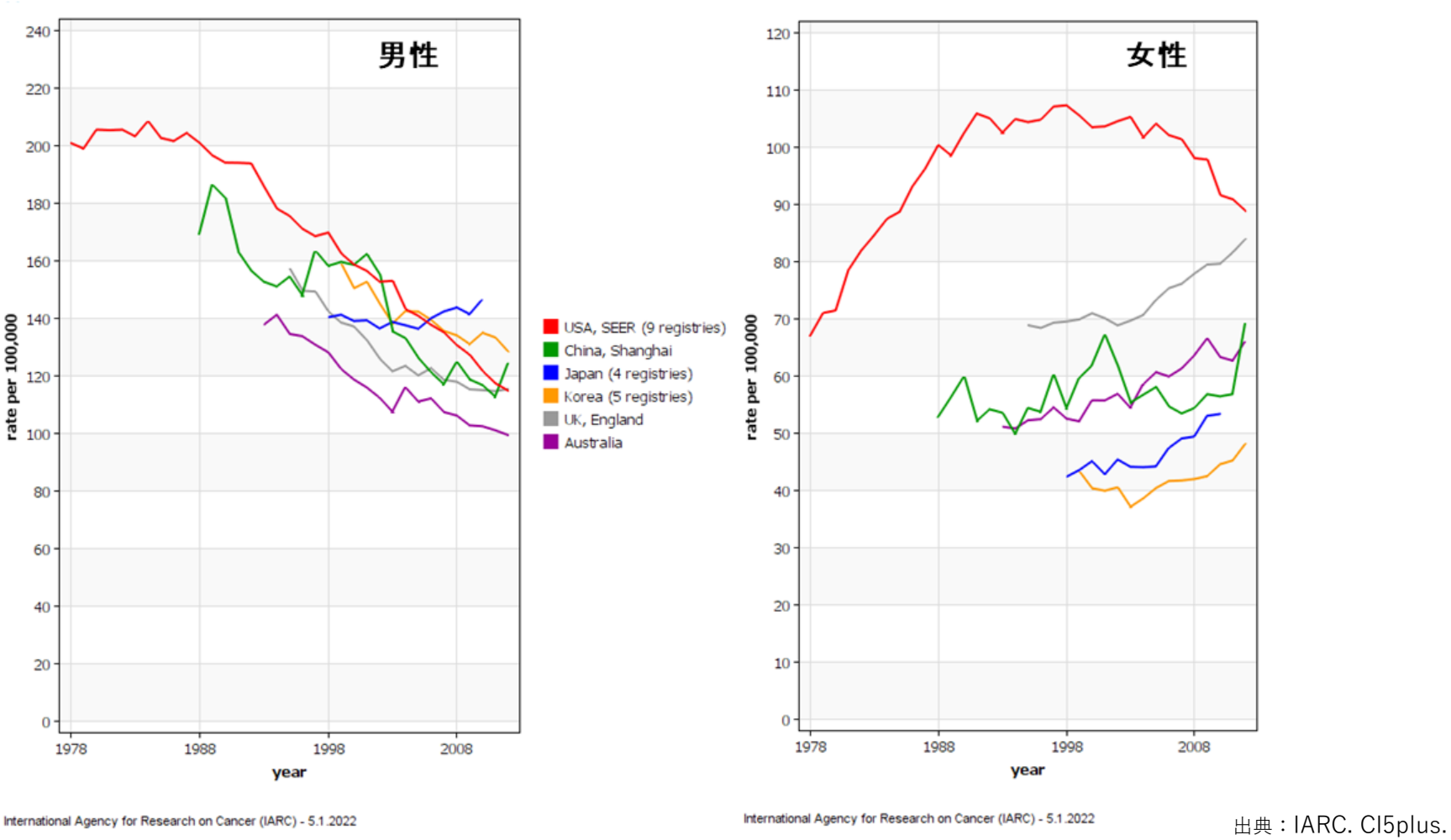
図 4. 男性肺がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移 (1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人)



出典：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」
（全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ）、厚生労働省人口動態統計）

A) 40-49歳、 B) 50-59歳、 C) 60-69歳、 D) 70-79歳、 E) 80-84歳、 F) 85歳以上

図 5. 女性肺がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移 (1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人)



出典：IARC. CI5plus.

図 6. 肺がん年齢調整罹患率_国際比較 (1978-2012 年，C33-34)

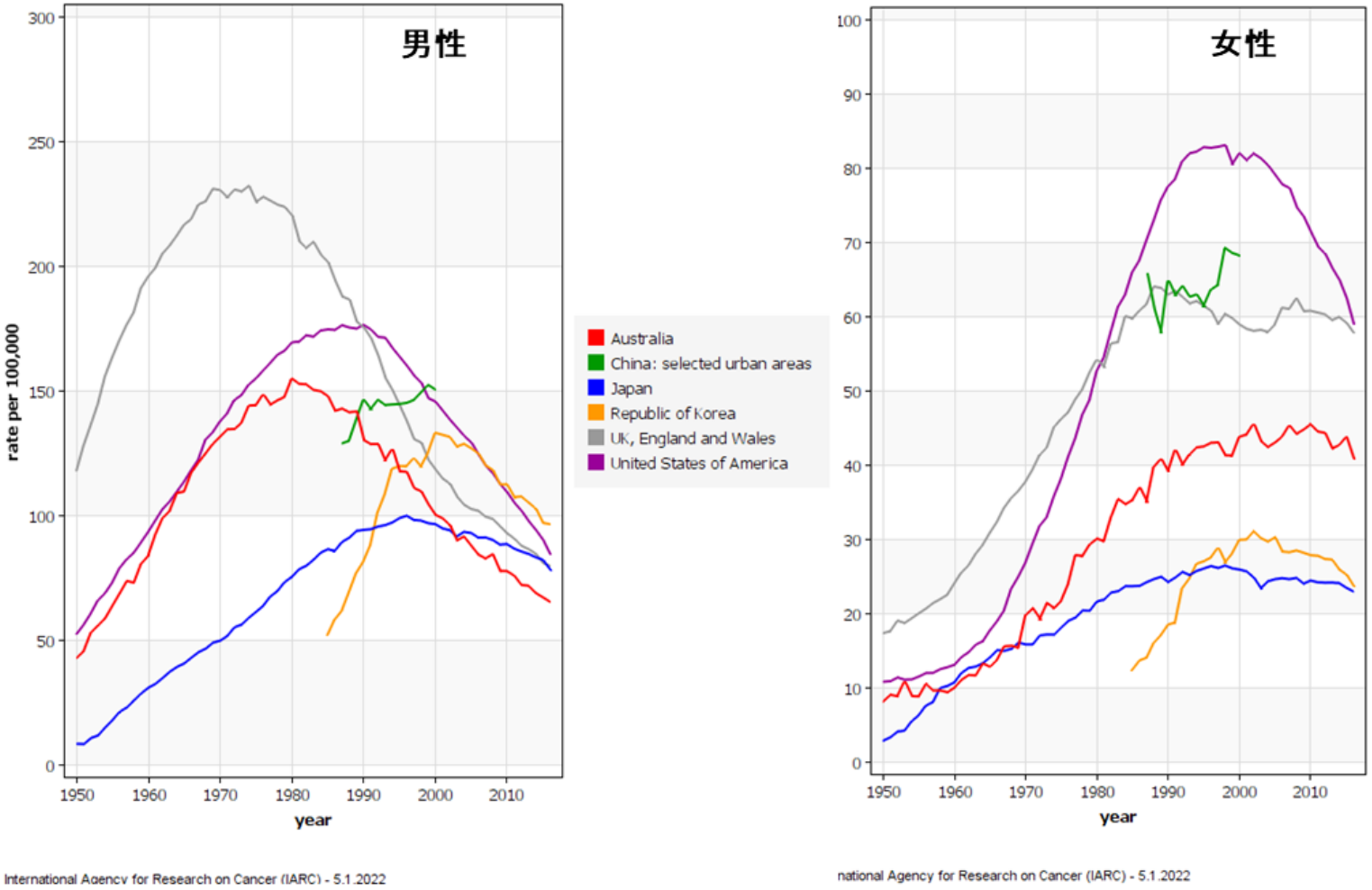


図 7. 肺がん年齢調整死亡率_国際比較 (1950-2017 年，C34)

出典：IARC. WHO Cancer Mortality Database.

3. 日米の肺がんの組織型割合の推移

近年、日米ともに肺がん罹患のうち腺がんが占める割合が高くなり、扁平上皮がんと小細胞がんの割合は低くなっている[1,2]。その要因の一つとして、喫煙行動の変化が考えられる。

全国たばこ喫煙者率調査[3]では、1965 年以降男性の喫煙率は一貫して低下している(1965 年 82.3%→2018 年 27.8%)。一方、女性の喫煙率は 2005 年ごろまではほぼ横ばいで、それ以降徐々に低下している (1965 年 15.7%→2005 年 13.8%→2018 年 8.7%)。また、喫煙強度の低下、フィルターたばこの普及は肺がんの組織型割合に大きく影響する可能性がある。Ito らは、日本において 1960 年代のフィルターたばこの普及により扁平上皮がん罹患率が低下し、1984 年に腺がん罹患率が扁平上皮がん罹患率を上回ったことを報告した[4]。Kinoshita らも大阪府がん登録のデータを用いて、1980 年代半ばより扁平上皮がん・小細胞がんが減少傾向に転じた一方、腺がんの増加傾向が続いていることを示した。また、1975-79 年、1980-84 年、1985-89 年、1990-94 年、1995-99 年、2000-04 年、2005-08 年の 7 期間に診断された肺がんの組織型割合も報告した。表 1 に示すように、1975-79 年の男性の全肺がんのうち、扁平上皮がんが 42.4%、腺がんが 35.0%、小細胞がんが 13.8%を占めていた。喫煙と関連の強い扁平上皮がんの割合は一貫して減少傾向にあり (1975-79 年 42.4%→2005-08 年 30.3%)、小細胞がんも 1990-94 年 17.4%をピークに 2005-08 年 14.9%まで減少した。一方、腺がんの割合は一貫して増加傾向にある(1975-79 年 35.0%→2005-08 年 44.6%)。女性も同様の傾向であるが、男性よりも腺がんの割合が大きい (1975-79 年 60.4%→2005-08 年 70.1%)[1]。

米国では 1950 年代のフィルターたばこの普及により扁平上皮がん罹患率が低下し、1976 年には腺がん罹患率が扁平上皮がん罹患率を上回った[4]。Meza らも Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) のデータを用いて、1973-85 年、1986-1997 年、1998-2010 年の 3 期間に診断された肺がんの組織型割合を報告した。表 2 に示すように、日本と同様に、扁平上皮がんと小細胞がんの割合が減少し、腺がんの割合が増加した[2]。

Wynder らは、腺がんの割合が大きくなった要因の一つとしてフィルターたばこの普及を挙げている[5]。米国の National Health Interview Survey によると 1965 年の男性の紙巻きたばこ喫煙率は 51.9%、女性喫煙率は 33.9%。2020 年には男性喫煙率は 14.1%、女性喫煙率は 11.0%まで低下している[6]。

扁平上皮がん・小細胞がんと比べると腺がんリスクと喫煙の関連は弱いため、喫煙率が低下しても腺がん罹患率に与える影響は小さい。そのため、表 1 で示したように、日本人では腺がんの割合がより大きくなり、その傾向は女性において顕著である。さらに、扁平上皮がん・小細胞がんの病変が肺門部に多いのに対して、腺がんは気管支末梢より発生するので肺野に病変があることが多い。そのため、腺がんはほかの組織型の肺がんに比べて胸部 X 線検査や低線量 CT 検査で病変を発見されやすい傾向がある。肺がんの組織型割合も検診モダ

リティを決定するうえでは重要な因子である。

文献

1. 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
2. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. PLoS One. 2015;10(3):e0121323. doi: 10.1371/journal.pone.0121323. PMID: 25822850
3. JT(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). [Available from: https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html, accessed 2022/4/14]
4. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. Int J Cancer. 2011;128(8):1918-28. doi: 10.1002/ijc.25531. PMID: 20589676
5. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. Environ Health Perspect. 1995;103 Suppl 8(Suppl 8):143-8. doi: 10.1289/ehp.95103s8143. PMID: 8741774
6. The National Health Interview Survey (NHIS). Smoking & tobacco use. [Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/mmwrs/bytopic/adult_data/index.htm, accessed 2022/4/14]

表 1. 日本の肺がんの組織型割合と喫煙率の推移 (1975-2008 年)*

	1975-79	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-08
男性喫煙率 (%) #	75.1 (1977 年)	70.1 (1982 年)	61.6 (1987 年)	60.4 (1992 年)	56.1 (1997 年)	49.1 (2002 年)	40.2 (2007 年)
女性喫煙率 (%) #	15.1 (1977 年)	15.4 (1982 年)	13.4 (1987 年)	13.3 (1992 年)	14.5 (1997 年)	14.0 (2002 年)	12.7 (2007 年)
男性							
扁平上皮がん* (%)	42.4	41.4	38.3	37.9	35.5	34.0	30.3
腺がん* (%)	35.0	34.0	35.9	36.4	41.0	42.3	44.6
小細胞がん* (%)	13.8	15.1	16.3	17.4	16.5	16.3	14.9
その他* (%)	8.8	9.5	9.5	8.4	7.0	7.4	10.2
女性							
扁平上皮がん* (%)	21.6	20.0	19.7	18.3	16.3	15.4	13.0
腺がん* (%)	60.4	59.7	59.5	61.3	66.0	68.0	70.1
小細胞がん* (%)	10.7	13.2	13.5	13.6	12.5	11.3	9.9
その他* (%)	7.3	7.2	7.4	6.8	5.2	5.3	7.0

Ref. Kinoshita FL, et al. J Epidemiol. 2016;26(11):579-86

*Imputation 後

#全国たばこ喫煙者率調査データ

表 2. 米国の肺がんの組織型割合の推移 (1973-2010 年)

	1973-1985	1986-1997	1998-2010
男性喫煙率 (%) *	37.6 (1980 年)	28.4 (1990 年)	23.4 (2004 年)
女性喫煙率 (%) *	29.3 (1980 年)	22.8 (1990 年)	18.5 (2004 年)
男性			
扁平上皮がん (%)	33.1	27.7	22.0
腺がん (%)	19.6	26.0	28.7
小細胞がん (%)	14.3	14.8	12.9
その他 (%)	32.9	31.5	36.5
女性			
扁平上皮がん (%)	18.9	17.0	14.1
腺がん (%)	28.2	31.2	33.2
小細胞がん (%)	17.3	17.8	14.6
その他 (%)	35.6	33.9	38.0

Ref. Meza R, et al. PLoS One. 2015;10(3):e0121323

4. 喫煙者の定義

1. 国内の定義

厚労省ホームページやたばこ白書において、重喫煙者、軽喫煙者の定義は明確に定義されていない。ただし、日本の禁煙治療の対象者は pack year (PY) 10 以上と定められている。

平成 10 年度喫煙と健康問題に関する実態調査報告書では、喫煙に関連する定義を以下のように定めてい[1)]。現在喫煙者については、米国 CDC でも同様に定義している[2)]。

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、毎日また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 本以上および 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

上記のように喫煙者の明確な定義はなく、各種調査や研究によって喫煙者を定義している。例えば、厚生労働省の国民健康・栄養調査では経年的に国民の喫煙状況を調べているが、喫煙環境の変化や健康施策の変更に伴い、「現在習慣的に喫煙している者」の定義はしばしば見直されている[3)]。例えば、平成 15 年から平成 22 年調査までは「現在習慣的に喫煙している者」とは、これまでに合計 100 本以上、または 6 か月以上たばこを吸っている者のうち、この 1 ヶ月間に毎日または時々たばこを吸っている」と回答した者を指していた。一方、平成 25 年から令和元年調査において「現在習慣的に喫煙している者」とは、たばこを「毎日吸っている」または「時々吸う日がある」と回答した者を指す[4)]。平成 15 年調査で「現在習慣的に喫煙している者」は 27.7%、現在喫煙者のうち 1 日の喫煙本数が 41 本以上の重喫煙者は 3.8％であった[5)]。令和元年調査で「現在習慣的に喫煙している者」は 16.7%、現在喫煙者のうち 1 日の喫煙本数が 41 本以上の重喫煙者は 0%になっている[6)]。

2. 海外の定義

USPSTF lung cancer screening recommendation2021 では、LDCT 検診の対象を 30 pack-year (PY)から 20PY に変更した。モデル論文で評価に使った研究では 20PY 以上の者が多かったことから、シナリオも外挿したとしている。また、重喫煙者の基準である PY を下げること

で eligibility が高くなるメリットもあるとしている [7]。

LDCT 検診の RCT の対象者は、NLST では 30PY 以上で禁煙して 15 年以下だが [8]、その他の欧州研究は 15-25PY と様々である(表 1)[8-13]。

カナダ政府のたばこ統計のウェブサイトでは、20PY 以上を重喫煙者、11-19 PY を中等度喫煙者、1-10 PY を軽喫煙者としている [14]。

表１． RCT の対象者

研究	対象者
NLST	30PY 以上で禁煙して 15 年以下
NELSON	>15 本 for >25 y or >10 本 for >30 y; ≤10 y
DANTE	20PY 以上,で禁煙して 10 年未満
DLCST	20PY 以上, 50 歳以降の禁煙、禁煙して 10 年未満
ITALUNG	20PY 以上で禁煙して 10 年以内
LUSI	≥25 y of 15 本 or ≥30 y of 10 本; ≤10 y

文献

1. 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, 厚生労働省保健医療局. 2000.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Health Interview Survey_Smoking Status Recordes 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_recodes.htm#anchor_1557516520445, accessed 2022/5/18]
3. 田中 久子, 清水 若菜, 十文字 沙樹, 瀧本 秀美. 国民健康・栄養調査(旧国民栄養調査)の食生活状況調査および生活習慣調査における調査項目の変遷について. 栄養学雑誌. 2017;75(1):47-55. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.75.47. 医中誌 ID: 2017146020
4. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所. 健康日本 21 分析評価事業. 生活習慣調査の定義と判定基準. [[Available from: https://www.nibiohn.go.jp/eiken/kenkounippon21/eiyouchousa/annotation_seikatsu.html]
5. 厚生労働省. 平成 15 年国民健康・栄養調査報告. [Available from: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou-chosa2-01/index.html]
6. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告. [Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html]
7. US Preventive Services Task Force; 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

8. National Lung Screening Trial Research Team; 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
9. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Haaf KT, 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
10. Infante M, Sestini S, Galeone C, Marchianò A, Lutman FR, Angeli E, Calareso G, Pelosi G, Sozzi G, Silva M, Sverzellati N, Cavuto S, La Vecchia C, Santoro A, Alloisio M, Pastorino U. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. Eur J Cancer Prev. 2017;26(4):324-9. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000264. PMID: 27222939
11. Wille MMW, 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, Tønnesen 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
12. Paci E, Puliti D, Pegna AL, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M, the ITALUNG Working Group. 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
13. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heusse 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
14. Govemment of Canada. Tobacco Use Statistics_Terminology 2008. [Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-concerns/tobacco/research/tobacco-use-statistics/terminology.html, accessed 2022/5/18]

Ⅲ. 肺がん検診

1. 肺がん検診の現状

わが国では、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（令和 6 年 2 月 14 日一部改正）」[1]において、40 歳以上の男女を対象とし年 1 回の胸部単純 X 線検査と喫煙指数(1 日本数×年数)600 以上の者に対する喀痰細胞診の併用が推奨されている。表 1 に示すように、対策型検診として令和 4 年度は 1,718 市区町村中 1,683 市区町村で行われ、胸部 X 線は 7,424,297 人が、喀痰細胞診は 221,525 人が受診していた [2]。過去 10 年間の受診者数の推移をみると胸部 X 線検査では概ね 740 万～790 万人で推移していた。

一方、喀痰細胞診は受診者が平成 25 年度の 240,853 人から令和 4 年度の 161,869 人と約 3 分の 2 に急減していた。COVID-19 の影響はあったとはいえ、X 線が令和 2 年度の減少から再上昇傾向にあるものの、喀痰細胞診の改善傾向は明らかではなかった。胸部 X 線受診者に占める喀痰細胞診の対象者率は、10 年間で約 1 ポイント減少し、全受診者の 9.4%に過ぎなかった。更に対象者中で、実際に喀痰細胞診を提出したものは 23.1%（令和 4 年度）であった。

胸部 X 線のみの発見率（胸部 X 線のみ要精検/胸部 X 線受診者数）と喀痰細胞診のみの発見率（喀痰細胞診のみ要精検/喀痰細胞診受診者数）を比較すると胸部 X 線のみは 0.055%、喀痰細胞診のみは 0.012%であった。

検査法毎の過去の発見率は、笹野の報告 [3] では初回 0.111%、経年 0.080%、原の報告 [4] で 0.07%、喀痰細胞診の過去の発見率の報告によると斎藤の報告 [5] では 0.2%、松田の報告 [6] では 0.135%、神尾の報告 [7] では 1987-1995 年で 0.15%、1996-2005 年で 0.13%であった。これらに比べると約 10 分の 1 の発見率に低下していた。

文献

1）厚生労働省健康局長通知 「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（令和 6 年 2 月 14 日一部改正）. [Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000059490.html, accessed 2024/05/02]

2）令和 4 年度地域保健健康増進事業報告（健康増進編）市区町村表. E-Stat 政府の統計窓口. [Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450025&tstat=000001030884&tclass1=000001216080&tclass2=000001216085&tclass3=000001216087, accessed 2024/05/02]

3）笹野進、鳥居陽子、大貫恭正. 肺がん検診の受診者背景とがん発見率の関係―年齢・性別分布の違いを中心に一. 肺癌 2004;44:689-693

4）原信之, 池田晶子, 安川由貴恵, 嘉村真弓, 井上雅子, 井出義雄. 検診発見肺癌の臨床病

理学的特徴と肺がん検診における問題点.　日本がん検診・診断学会誌 18 (4) 360-366, 2011.
5）斎藤泰紀、佐藤博俊、今井督、佐藤雅美、太田伸一郎、菅間敬治、佐川元保、永元則義、藤村重文、仲田祐.　宮城県における肺癌集検の喀痰細胞診成績の検討.　肺癌.　1990；30（3）：375-83
6）松田実、宝来威、菊井正紀、楠洋子.　肺癌検診における喀痰細胞診判定基準 D,E 例の精検結果について.　日本臨床細胞学会雑誌. 1995; 34(6):1016-24
7）神尾淳子、佐藤丈晴、室井祥江、柴田眞一、石田　卓、森村　豊.　集検喀痰細胞診の成績からみた早期肺扁平上皮癌の発見頻度.　日本臨床細胞学会雑誌. 2009;48(4):166-9

表 1. 肺がん検診の現状（地域保健・健康増進事業報告）

	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1	R2	R3	R4
胸部X線受診者数	7,425,748	7,676,065	7,971,906	7,926,664	7,941,580	7,945,305	7,869,206	6,593,528	7,267,464	7,424,297
喀痰細胞診対象者数	756,622	787,715	754,626	757,401	764,613	751,270	753,261	615,147	679,096	699,429
胸部X線受診者に占める喀痰細胞診対象者率(%)	10.2	10.3	9.5	9.6	9.6	9.5	9.6	9.3	9.3	9.4
喀痰細胞診受診者数	240,853	245,287	229,445	204,150	194,300	191,148	232,836	149,480	164,472	161,869
喀痰細胞診受診(提出)率(%)	31.8	31.1	30.4	27.0	25.4	25.4	30.9	24.3	24.2	23.1
発見肺がん(全て)	4,611	4,861	4,556	4,257	4,364	4,383	4,528	3,642	4,049	
胸部X線単独発見	4,494	4,752	4,447	4,165	4,277	4,304	4,499	3,579	3,981	
(%)	0.061	0.062	0.056	0.053	0.054	0.054	0.057	0.054	0.055	
双方発見	86	87	68	60	47	48	552	39	48	
(%)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.007	0.001	0.001	
喀痰細胞診単独発見	31	22	41	32	40	31	27	24	20	
(%)	0.013	0.009	0.018	0.016	0.021	0.016	0.012	0.016	0.012	

健康増進法に基づき市区町村が実施する肺がん検診の集計であり、職場検診や人間ドックは含まれていない。

注) 令和6年11月時点で令和4年度の発見肺がん数は公開されていない。

2.「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版」の概要

有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版 (以下、ガイドライン 2006 年版) はすべての人々ががん検診に関連する正しい意思決定を行うための情報提供を目的として公開された。ガイドライン作成にあたり、主として米国 U.S. Preventive Services Task Force (以下 USPSTF) 第 3 版等を参考にして、わが国のがん検診ガイドライン作成の基本となる手順がまとめられ、その定式化された方法によりガイドライン 2006 年版も作成された。すなわち、対象となる検診方法の決定、Analytic Framework の設定、系統的な文献検索、対象文献の選択、各検診方法別に研究方法と研究の質を評価し証拠のレベル決定、それらの不利益も考慮して、最終的な推奨レベルが決定された [1]。

対象となった検診方法は、非高危険群に対する胸部 X 線検査、および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法、低線量 CT であった [2]。

1. 科学的根拠と推奨グレード

1) 非高危険群に対する胸部 X 線検査、および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法

胸部 X 線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法に関する直接的証拠として、海外のランダム化比較対照試験 2 件と国内より症例対照研究 5 件が報告されていた。海外のランダム化比較対照試験では、いずれも有意な死亡率減少効果は示されなかった。しかし、国内の症例対照研究のうち 4 件で有意な肺がん死亡率減少効果が示された。症例対照研究ではセルフセレクション・バイアスなどの様々なバイアスの影響が問題となるが、症例把握方法や多変量解析等バイアスを補正する様々な試みが実施されていたことや解析結果の再現性を考慮し、国内の症例対照研究の結果を重視するべきと判断された。また、胸部 X 線検査のみによる肺がん死亡率減少効果に関する症例対照研究が 1 件検討されたが、有意な死亡率減少効果は証明されなかった。しかし、前述の喀痰細胞診との併用法において、喀痰細胞診を行わない非高危険群のオッズ比と高危険群のオッズ比がほぼ同等であったため、併用法における胸部 X 線検査の寄与度は高いと推定された。

また、不利益としては胸部 X 線検査による放射線被曝の影響は極めて小さく、喀痰細胞診には固有の不利益はない。ただし、胸部 X 線検査と喀痰細胞診の偽陰性率はそれぞれ 12-50%と 21-75%と高値であり、精度のばらつきは大きい [2]。

以上より、非高危険群に対する胸部 X 線検査、及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法による死亡率減少効果に関する相応の証拠を認め、、推奨グレードは B と判定された。ただし、実施にあたっては、二重読影・比較読影などを含む標準的な方法で行うことを条件とした。

2) 低線量 CT

ガイドライン 2006 年版作成当時は、死亡率減少効果を検証しないランダム化比較対照試験が 1 件のみであった[3]。1970 年代に行われた Mayo Lung Project と死亡率減少効果を比較したコホート研究が 1 件あるが、これも有意な死亡率減少効果は示されなかった[4]。間接的証拠としては、追跡法による質の高い検査精度に関する報告はない。一方、低線量 CT の不利益は放射線被曝、高い偽陽性率、過剰診断などが報告されている。

以上より、有効性を始めとする科学的根拠が不十分なことから、推奨グレードは I であった。

2. ガイドライン 2006 年版の課題

ガイドライン 2006 年版は、非高危険群に対する胸部 X 線検査、および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法は国内の症例対照研究を重視して推奨レベルを決定しているため、米国 USPSTF[5]やカナダの Canadian Task Force on Preventive Health Care[6]等の海外のガイドラインの判断とは異なる結果となっている。海外のランダム化比較対照試験は 1970 年代に実施されており、研究実施上の課題や当時の医療水準・肺がんの罹患率や組織型の分布も含めて再検討が必要かもしれない。また、低線量 CT の死亡率減少効果を検証するランダム化比較対照試験の報告も待たれる。胸部 X 線検査と比較して、低線量 CT は放射線被曝や過剰診断等の不利益も多く、対象者や対象年齢、受診間隔の検討も重要である。さらに、がん検診におけるインフォームド・コンセントのあり方や精度管理も今後の課題としている。

文献

1. 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づくがん検診ガイドライン作成手順. 2005 [Available from: http://canscreen.ncc.go.jp/tejyun/Full_060103.pdf, accessed 2024/04/24]
2. 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 2006 [Available from: http://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf, accessed 2024/04/24]
3. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. 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
4. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology. 2005;235(1):259-65. doi: 10.1148/radiol.2351041662. PMID: 15695622
5. U.S. Preventive Services Task Force. Lung Cancer: Screening 2004 [Available from:

https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening-2004, accessed 2024/04/24]

6. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening for Lung Cancer 2003 [Available from: https://canadiantaskforce.ca/other-guidelines-1979-2006/screening-for-lung-cancer-2003/, accessed 2024/04/24]

表 1. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版のまとめ

対象部位	検診の方法	推奨グレード	判定結果		実施体制別の推奨	
			死亡率減少効果の証拠	不利益	対策型検診(住民健診等)	任意型検診(人間ドック等)
肺	非高危険群に対する胸部X線検査、および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法	B	相応にあり (国内の症例対照研究を重視)	許容範囲内 (胸部X線検査による放射線被曝の影響は軽度、喀痰細胞診に固有な不利益はなし、偽陰性率が高い)	○(注1)	○(注1)
	低線量CT	I	判断する証拠が不十分 (国内外でランダム化比較対照試験実施中、質の高い間接的証拠もなし)	不明 (放射線被曝、要精検率が高い、過剰診断)	×(注2)	△(注3)

注１） 死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法で行った場合に限定される。標準的な方法で行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠があるとは言えず、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。

注２） 死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。

注３） がん検診の提供者は、死亡率減少効果が証明されていないこと、および当該検診による不利益について十分説明する責任を有する。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について十分説明する必要がある。その説明に基づく、個人の判断による受診は妨げない。

Ⅳ．検査方法

1．胸部 X 線（CXR）

日本肺癌学会肺がん検診委員会の肺がん検診の手引きによれば、胸部 X 線検査として胸部正面単純撮影を推奨し、側面撮影は推奨していない[1)]。側面撮影の併用についてはごく初期の症例報告程度しかなく検出力の向上は不明である。一方で側面撮影を追加することによる放射線被曝は正面撮影のみの 3.7 倍に増加することから側面撮影は検診の撮影に含まれていない[2)]。

かつて集団検診の手法として間接撮影が行われていた。これは古くは結核の集団検診に用いられた手法で、人体を透過した X 線を蛍光板に可視光として結像させ、ミラーカメラを介して 100×100mm のロールフィルムに撮影するものである。しかしロールフィルムの販売はすでに終了しており、間接撮影は現在行われていない。フィルムを用いた直接撮影から、デジタル撮影への移行が進んでおり、特殊なケースを除き集団検診施設はデジタル撮影への移行を終えている。医療機関個別方式の多くもデジタル撮影に移行している。デジタル撮影の利点は、画質管理、フィルムレスによる比較読影の容易さ、および被曝線量の軽減にある。また AI との親和性の点で有利であり、読影システムへの追加が可能である。

読影の方法として、日本肺癌学会は、2 人の医師による二重読影と、過去画像との比較読影を提唱している[1)]。判定基準として喀痰細胞診同様 ABCDE 判定が用いられている。胸部 X 線の場合、心臓･大血管等胸部全体の異常が観察されるため、肺がん以外で精密検査が必要な場合は判定 D、肺がんを疑い精密検査が必要な場合は判定 E としており、肺がん検診としての発見肺がんは判定 E に基づくものに限定される。

2．喀痰細胞診

喀痰細胞診は、高危険群（喫煙指数：1 日平均喫煙本数×年数が 600 以上）を対象に行われる[3)]。現在喫煙歴を有する者のうち過去喫煙者がほとんどを占め、また現在喫煙者の半数程度も加熱式たばこを使用している。日本肺癌学会での高危険群の定義は、禁煙年数にかかわらず 600 以上の喫煙指数を有する者を指し、また加熱式たばこについても、紙巻きたばこと同様（カートリッジ数と紙巻きたばこ本数を同じと換算）に扱っている[1)]。

喀痰細胞診は 3 日分の喀痰を用いており、その採取方法は、保存液が入った容器への蓄痰法あるいは連痰法が行われている。保存液としてかつてはサコマノ液が用いられていたが、現在は粘液融解剤を用いた保存液がシェアのほとんどを占めている。

遠心分離後の沈渣から 2 枚分の標本を作製し、日本臨床細胞学会認定の細胞検査士 2 名が検鏡し、その判定をもとに、細胞診専門医が ABCDE 判定を行う。判定 A は材料不適で再検査となり、判定 B は異常なし、判定 C は良性異型として残検体からの再塗抹による再判定あるいは 6 か月以内の再検査、判定 D および E はがんを疑い直ちに精密検査となる。

喀痰細胞診は、気管支内腔に発生する肺門部扁平上皮がんが標的疾患であるため、判定 D および E に対する精密検査は、気管支鏡検査が必須であり、胸部 CT は補助的に行われる。近年は肺門部扁平上皮がんが見つかることはまれで、肺野末梢に扁平上皮がんが見つかることが多く、時には責任病巣がわからずフォローアップ中に肺野に腫瘤が出現する場合がある。また口腔･咽頭がんが喀痰細胞診を契機に見つかることも多い。

3. 低線量 CT(LDCT)

胸部 CT は、検出器が 1 列の single detector CT と、多列の multi detector CT があり、現在発売されているのは multi detector CT のみである。multi detector CT は全肺野が 5〜10 秒で撮影が可能である。

検診用としては低線量が必須であり、その定義は「標準体型の被験者で、CTDIvol が 2.5mGy 以下になるような撮影条件」とされており [4]、この基準に則った低線量撮影が求められている。

CTDIvol は CT の撮影時に推計値が表示されることから、個人の被曝線量として管理が求められている。単純に線量を低減する場合、骨から発生するノイズなどにより画質低下が懸念されていたが、その解決方法として自動露出機構（AEC）などが実装されている。また Si フィルターを用いた超低線量 CT も実装されている。更にノイズ低減を図るための逐次近似再構成の技術が進歩し、低線量による特に肺野の結節の検出力については損失がないと言われている。

文献

1） 日本肺癌学会. 肺がん検診の手引き-肺癌取扱い規約　第 8 版増訂版　、2021、金原出版, 東京

2） 日本放射線技師会. 一般撮影. 医療被ばくガイドライン(診断参考レベル DRLs2015 の公表を受けて）[Available from: http://www2.jart.jp/activity/hibaku_guideline.html, accessed 2024/05/09]

3） 厚生労働省健康局長通知 「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（令和 6 年 2 月 14 日一部改正）. [Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000059490.html, accessed 2024/05/02]

4） 日本肺癌学会肺がん検診委員会. 「肺がん検診ガイドライン 2022」[Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/lcscr/index.php?content_id=11, accessed 2024/05/09]

Ⅴ．評価方法

1. 対象とした検診方法

肺がん検診では複数のモダリティが用いられ、ガイドラインにより推奨する検診方法も異なる。「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度版 [1] ではわが国における実施の可能性を視野に胸部 X 線、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法、低線量 CT (LDCT)を評価対象とした。

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版」公開時には、LDCT 検診は端緒についたばかりで、有効性に関する検討は十分行われていなかった。わが国では、1990 年代に LDCT が肺がん検診に導入されたが、試行調査の報告に留まっていた。以降、米国では National Lung Screening Trial によるランダム化比較対照試験が公表され [2]、重喫煙者を対象とした LDCT 検診の有効性が検証され、U.S. Preventive Services Task Force（USPSTF）も同法を推奨した [3]。さらに、欧州でも LDCT 検診に関するランダム化比較対照試験が複数実施された。わが国においても、LDCT 検診の導入が期待されていると同時に、従来法の見直しが求められることから、両者を対象とした。

2. 肺がん検診の Analytic Framework (AF)

1） AF と対応するクリニカル・クエスチョン(CQ)の設定

肺がん検診による肺がん死亡率減少効果を評価するため、Analytic Framework(AF)と対応するクリニカル・クエスチョンを作成した(**図 1**)。CQ1 および CQ1‘で重喫煙者及び非喫煙者・軽喫煙者に対して LDCT 検診による肺がん死亡率減少効果を直接評価した研究を検討した。このほかに、肺がん死亡率減少効果の証拠の連鎖を構成する研究として感度・特異度の評価、検診による不利益の評価を行った。肺がん治療と有害事象についての検討は対象外とした。LDCT 検診については CQ1 から CQ3 までの評価を行い、胸部 X 線、喀痰細胞診については、前回からの更新となることから CQ1 のみの評価とした。

クリニカル・クエスチョンは CQ 毎に大別し、クリニカル・クエスチョンを PICO 形式で記載した。

CQ1.肺がん検診の有効性（重喫煙者対象）

P ：喫煙者

I ： 胸部 X 線、胸部 X 線と喀痰細胞診の併用法、LDCT

C ： 検診なしあるいは従来法（胸部 X 線、喀痰細胞診）

O ： 肺がん死亡率、肺がん罹患率、全死因死亡率

CQ1'. 肺がん検診の有効性（非喫煙者・軽喫煙者対象）

P ： 非喫煙者・軽喫煙者

I ： 胸部 X 線、LDCT

C ： 検診なしあるいは従来法（胸部 X 線）

O ： 肺がん死亡率、肺がん罹患率、全死因死亡率

CQ2.LDCT 検診の精度

P ： 喫煙者・非喫煙者

I ： LDCT 検診

C ： 該当なし

O ： 感度・特異度

CQ3. LDCT 検診の不利益

P ： 喫煙者・非喫煙者

I ： LDCT 検診

C ： 該当なし

O ： ・偽陽性

・中間期がん

・過剰診断

・精神的負担

・incidental findings（偶然発見病変）

・被曝

CQ4.LDCT 検診後の精密検査

P ： 喫煙者・非喫煙者

I ： LDCT 検診

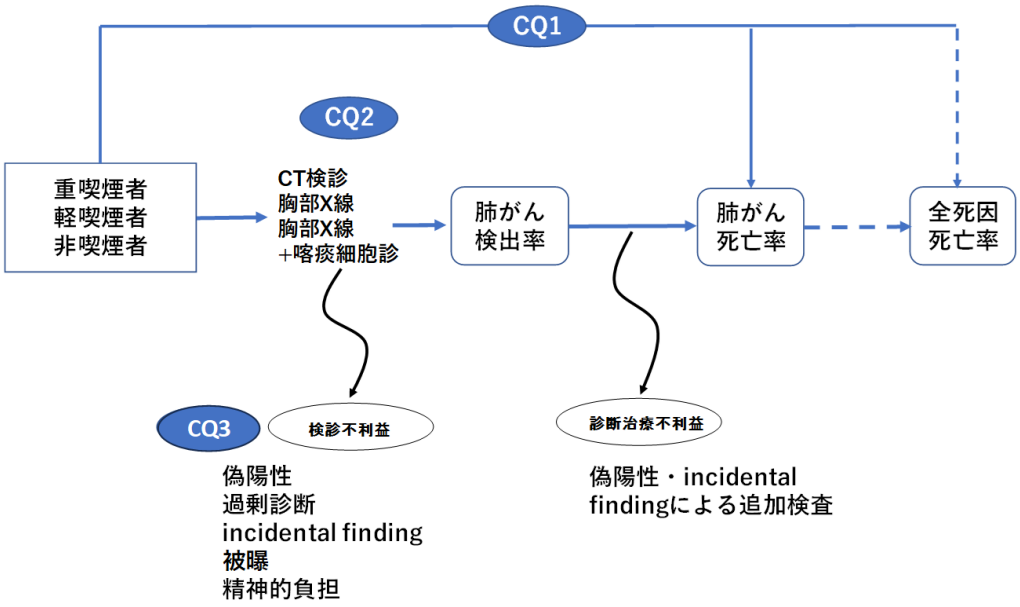
C ： 該当なし

O ： 偽陽性・incidental findings による追加検査

2） Analytic Framework(AF)以外の検討

重喫煙者に対する LDCT 検診について、Analytic Framework(AF)以外の課題として、重喫煙者を対象とした LDCT 検診の対象年齢および検診間隔を検討した。

図１．肺がん検診の **Analytic Framework**



3. 文献検索および選択

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度版に定められた方法に基づき、文献検索と個別研究の評価検討を行った[1)]。

採用論文は原則的に査読ありの原著論文あるいはシステマティックレビューとし、査読なし論文（商業誌など)、プロシーディング、会議録、報告書は原則として採用しない。ただし、科学的根拠が全く得られない課題あるいは研究過程の中間報告書などについては、グレーペーパーであることを明記し、採用を検討する場合もある。

文献検索により抽出した候補文献の抄録について､文献レビュー委員会のメンバーが 2 人 1 組、または、1 人で検討し、採否の判定や評価内容の不一致例は、文献レビュー委員会にて 5 人の委員の合議によって最終的な決定を行った。タイトルと抄録にて、1 次スクリーニングを行い、その後、論文のフルテキストを取り寄せた。採用論文の選択の際に、担当者の判断が異なる場合は、会議の際に合意を得て決定した。個別研究の評価は、文献レビュー委員会での討議も行い、研究デザインや研究の質について検討し、採用文献を決定した。

文献検索は初回は一括して検索を行ったが、エビデンスレポート作成に伴い、各項目の担当者は必要に応じて追加検索を行った｡主として 2022 年 2 月までの公表論文を MEDLINE（PubMed、Ovid)、EMBASE（Embase)、 医中誌 Web、Cochrane Central Register of Controlled Trials 等を用いて、関連する検索を CQ 毎に行った。ただし、検索開始・終了時期については、CQ 毎に異なる場合もある。検索データベース、検索日、検索式を記録し、アブストラクトを含む書誌情報をダウンロードした。対応する検索式についてはエビデンスレポートの補足資料に示し、文献のダウンロード件数は文献選択過程で提示する。一部の検索式にて、2016 年以降、言語（日本語・英語)・アブストラクトを有する等にて絞り込みを行い、Flow Diagram 内に記録した。

4. 研究の質評価

1) 低線量 CT、胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法による肺がん検診の有効性を評価したランダム化比較対照試験（RCT）

RCT の研究の質評価については採用した既報のシステマティックレビューにて用いられた質評価ツールでの結果に基づいた。低線量 CT による肺がん検診の有効性については USPSTF2013 および USPSTF2021 のエビデンスレビューで使用された USPSTF の評価基準（Good、 Fair、 Poor の 3 段階法）で報告された結果に拠った[4)]。USPSTF2021 以降に報告された RCT についても本法に則り研究の質を評価した。胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法の有効性については採用したコクランレビュー2013 と USPSTF2013 エビデンスレビューで使用されたコクランのバイアスリスクツール初版で報告された結果に拠った[5)]。

2) 胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法による肺がん検診有効性を評価した症例対照研究

3) 胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法の有効性については肺がん検診ガイドライン 2007 年版で評価したわが国で実施された症例対照研究 6 件についてコクランのリスク評価ツール(A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI))で再評価した [6]。その他の研究

個々の 1 次研究については特定の質評価ツールは使用せず、問題点を個別かつ質的に評価した。

5. エビデンスの統合

1) 低線量 CT、胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法による肺がん検診の有効性を評価したランダム化比較対照試験（RCT）

RCT の結果の統合については、採用した既報のシステマティックレビューにて用いられたメタアナリシスの結果に基づいた。USPSTF2013 および USPSTF2021 では研究間のデザインの異質性が考慮され、メタアナリシスは実施されず、すべてフォレストプロットによる図示で質的な統合が行われた。他のシステマティックレビューでは異質性を考慮した DerSimonian-Laird 法によるランダム効果メタアナリシスで定量的な統合が実施された [7]。これらの結果は参考として付記した。

2) 胸部 X 線および胸部 X 線と喀痰細胞診併用法の有効性を評価した症例対照研究

わが国で実施された症例対照研究 6 件は、比較的類似した方法に基づいて実施されていたため、制限付き最尤推定法による Sidik-Jonkman の 2 段階推定法 [8]（信頼区間は Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman 法で補正 [9]）によるランダム効果メタアナリシスで定量的な統合を実施した。統計学的異質性については、平均効果の分散を表すパラメータである τ から予測区間を推定し、各研究固有の効果が観察されうる範囲を示した [9]。

3) 低線量 CT の診断精度研究

感度と特異度については参照基準をゴールドスタンダード（完璧な参照基準）と想定した標準的な 2 変量ランダム効果メタアナリシス（制限付き最尤推定法による 2 変量混合効果ロジスティック回帰）を実施し [10]、推定されたパラメータから階層統合 ROC 曲線の推定を行った [11]。

4) その他の研究

1 次研究を個々に吟味し、質的統合を行った。

6. 証拠のレベル

肺がん検診の方法として、LDCT、胸部 X 線、喀痰細胞診の科学的根拠の信頼性を評価するとともに、各方法の不利益の情報を整理したうえで、利益と不利益のバランスを評価する。評価方法は、「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作

成方法 2018 年度版に準じるが、アドバイザリー委員会の強い要望により、一部改変して評価を行った（**表 1**）。

1） 利益については肺がん死亡率・罹患率減少効果について評価し、その根拠となる研究の信頼性を判断する。

2） 不利益については両者の様々な不利益に関する情報を整理する。

3） 利益と不利益のバランスを評価するに先立ち、対象 10 万人の肺がん検診実施について検診の流れの infographic を作成する。

4） 3）に基づき、肺がん検診の 10 万人に行った場合の各々の方法について利益不利益バランスを可視化し比較検討する。3）の結果を直接引用するため、利益の代替指標として受診者 10 万人あたりの肺がん死亡者数を用い、不利益は肺がん 1 例の救命に要する精密検査数を用いた。非喫煙者と現在喫煙者・過去喫煙者の両者について、利益と不利益のバランスを相対的に評価する。

表 1. 証拠のレベル

<table>
<tr><td rowspan="2">死亡率減少効果
(利益の大きさ)</td><td rowspan="2">証拠のレベル(利益)</td><td colspan="3">不利益の程度</td></tr>
<tr><td>小</td><td>中</td><td>大</td></tr>
<tr><td rowspan="3">あり
(Positive)</td><td>証拠の信頼性が高い
(HIGH)</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益小</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益中等度</td><td rowspan="2">利益はあるが、
不利益大</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性は中等度
(MODERATE)</td></tr>
<tr><td>証拠の信頼性は低い
(LOW)</td><td colspan="3">利益はあるが、信頼性は低く、不利益あり</td></tr>
<tr><td>不明
(Insufficient)</td><td></td><td colspan="3">利益は不明だが、不利益あり</td></tr>
<tr><td>なし
(Negative)</td><td>証拠の信頼性は低い/中等度/高い
(LOW / MODERATE / HIGH)</td><td colspan="3">利益はなく、不利益あり</td></tr>
</table>

文献

1. 文献レビュー委員会編集.「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」のためのエビデンスレポート作成方法 2018 年度版.　国立がん研究センター. 2019
2. National Lung Screening Trial Research Team, et al. 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. US Preventive Services Task Force. 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
4. U.S. Preventive Services Task Force. Appendix VI. Criteria for assessing internal validity of individual studies. 2015. In Procedure Manual. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force. 2015. Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/appendix-vi-criteria-for-assessing-internal-validity-of-individual-studies.
5. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2011; 343 :d5928 doi:10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217
6. Sterne JAC, Higgins JPT, 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), Version 1.0.0. 2014 24 September 2014.
7. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-88. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2. PMID: 3802833
8. Sidik K, Jonkman JN. Robust variance estimation for random effects meta-analysis. Computational Statistics & Data Analysis 2006. 50: 3681-701. doi: 10.1016/j.csda.2005.07.019
9. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns? Statistics in Medicine 2017; 36: 3923–34. doi: 10.1002/sim.7411. PMID: 28748567
10. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: A generalized linear mixed model approach. Journal of Clinical Epidemiology 2006. 59: 1331-2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.06.011. PMID: 17098577
11. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JAC. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Biostatistics 2007. 8: 239-51. doi: 10.1093/biostatistics/kxl004. PMID: 16698768

Ⅵ. 科学的根拠：低線量 CT

1. CQ1_1.低線量 CT による肺がん検診の有効性

1．U.S. Preventive Services Task Force の評価

米国予防医学専門委員会(U.S. Preventive Services Task Force: USPSTF)が 2021 年に発表したシステマティックレビュー(以下 USPSTF2021)[参 1, 参 2)]では、低線量 CT(LDCT)による肺がん検診の有効性について検討した 7 件のランダム化比較試験(RCT)から 2020 年 11 月 20 日(正式な文献データベースによる検索は 2019 年 5 月 28 日)までに報告された 26 件の研究論文(研究参加者計 86,486 人)[1-26)]が評価された。

USPSTF2021 の正式な文献検索では PubMed、Cochrane CENTRAL、ClinicalTrials.gov、WHO の国際トライアルレジストリ(ICTRP)を使用し、検索終了後も定期的文献サーベイランスと専門家による最新の文献についてアップデートを行った。採用された RCT は健常成人(≧18 歳)を対象とし、人間開発指数(HDI)2016 のランキングで Very high に分類される高所得国で実施され、英語で公表された研究の文献に限られた。研究に報告されたデータの抽出は 1 名の研究者が実施し、別の研究者が確認を行うシングル抽出法で行われた。研究の質とバイアスリスク評価は独立した 2 名が USPSTF のための文献レビューの基準に基づき実施した。採用した 7 件の RCT は実施状況に臨床的な異質性が高く、USPSTF2021 ではメタ解析は実施されなかった。USPSTF2021 公表後、欧州(イタリア[参 3)]、ドイツ[参 4)]、英国 [27)])の 3 つの研究グループがメタ解析の結果を報告した。これらの平均効果推定値を参考として追記する。

USPSTF2021 では欧州から 5 件(DANTE[10-12)]、DLCST[21, 25)]、ITALUNG[17)]、LUSI[2-4)]、NELSON[5, 9, 20, 24, 26)])、米国から 2 件(LSS[6-8)]、NLST[1, 13-16, 18, 19, 22, 23)])の RCT が採用された(表 1)。この 7 件の RCT の採用経緯については注目すべき 2 点がある。第 1 にはイタリアで実施された RCT1 件(MILD trial[28)])は質評価基準で無視できない問題が指摘され、研究の質が低いとの判断で除外された点である。具体的には、プロトコール変更による事後的な対照群の追加(当初、本 RCT は逐年対隔年の検診群間比較のみのデザインだった)があり、ランダム化の方法や割付隠匿化の記載もない。さらに、これらのデザイン不備との関連も疑われる検診・対照群間の参加者リスクの不均衡(過去の喫煙歴 [≧30 py が検診群 72% ; 対照群 78%]、継続喫煙者割合 [検診群 68% ; 対照群 90%])で統計学的に有意な差が認められたという理由であった。第 2 には NLST については 2013 年に 6.5 年間の追跡結果が報告され、次に 2019 年に 12 年間に追跡を延長した結果が報告されているが、前者を採用している点である。両者の追跡方法が異なっていること、特に延長追跡では半数以上の参加施設で地域がん登録の肺がん罹患の照合ができず欠落データが多い可能性があり、また研究検診終了後の検診受診が把握されていないことから、初回の 6.5 年間の追跡結果を LDCT 検診の効果とみなしている。

USPSTF2021 ではメタ解析は実施されず、各研究単一の結果に注目して評価された(図 1)。各割付群での 100,000 人年の肺がん死亡数は LDCT 検診の介入群では 173-543 人、非介入群では 247-544 人、各研究の相対死亡率(incident rate ratio)が報告されていた。肺がん死亡率が有意な減少を認めているのは NLST と NELSON に限定され、ほかの研究では有意な結果は確認できなかった。

2．欧州 3 グループによるメタアナリシスの評価

2021 年イタリアの研究グループから Journal of Clinical Oncology 誌に報告されたシステマティックレビュー[参3)]では、USPSTF2021 では除外された MILD study を含めた 8 件の RCT(英国 UKLS は未採用)でリスク比のランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)によるメタ解析が実施された(図 2 左パネル)。本システマティックレビューでは NLST については 2013 年に報告されたオリジナルの結果ではなく、経過観察が延長された 2019 年の追加研究の結果を採用している。全 RCT を統合した平均効果の推定値は 0.87 (95%CI: 0.78-0.98)、欧州の非検診群と比較した RCT のサブグループ解析では 0.80 (95%CI: 0.69-0.92)、米国の胸部 X 線検診と比較した RCT のサブグループ解析では 0.95 (95%CI: 0.82-1.10)と報告されている。

同年ドイツの研究グループから Diagnostics 誌に報告されたシステマティックレビュー[参4)]も前述と同じ 8 件の RCT(NLST についても同様に 2019 年の追加研究)を採用し、リスク比のランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)メタ解析を実施している(図 2 右パネル)。全 RCT を統合した平均効果の推定値は 0.88 (95%CI: 0.79-0.97)、欧州の非検診群と比較したサブグループ解析では 0.80 (95%CI: 0.70-0.92)、米国の胸部 X 線検診と比較したサブグループ解析では 0.95 (95%CI: 0.82-1.10)とほぼ同様の結果であった。

さらに、英国 UKLS[31)]は 8 件の既報 RCT に自らの結果を加えて相対死亡率のランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)メタ解析を実施している(図 3)。全 RCT を統合した平均効果の推定値は 0.84 (95%CI: 0.76-0.92)であり、UKLS を加えることにより、前 2 件のメタアナリシスより若干高い死亡率減少効果を推定している。

3．個別研究の概要

USPSTF2021 公表後に英国で実施された RCT である UKLS[27)]の結果が報告されている。UKLS は USPSTF2021 の基準で採用に相当する RCT と考えられるため、今回の評価では UKLS を含めた 8 件の RCT を評価対象とした(表 1)。

研究の参加対象者は概ね同様の傾向が認められた。サンプル数は NELSON(15,792 人)、NLST(53,542 人)の 2 件が大きく、その他 6 件は 5,000 人未満であり、平均 60 代を中心とした喫煙指数 20-30 超の喫煙歴があり、主として男性が研究に参加していた。NLST と UKLS では参加当時には喫煙を中止している参加者がそれぞれ 52%、61%と過半数であり、他の研究(概ね 3-4 割が喫煙を中止)とは異なっていた。

研究のデザインには大きな異質性が認められた。ランダム化で割付された比較対照群に

は米国で実施された LSS と NLST では胸部 X 線検診が実施されたが、欧州の 6 件の RCT の対照群では肺がん検診が行われない通常診療で対象者が経過観察された。介入群の LDCT の実施回数にも異質性があり、米国で実施された LSS と NLST ではそれぞれ 2 回(逐年)、3 回(逐年)であったが、欧州で実施された RCT は UKLS の LDCT 検診 1 回のみ実施を除き、逐年で 4 または 5 回 LDCT 検診が実施された。研究期間における観察期間の中央値は 5-10 年、1 件 NLST のみ研究終了後のコホートを追加的に追跡観察した経過観察の中央値は 12 年であった。

LDCT の結果、陽性判定基準にも大きな異質性が認められた(表 2)。米国で実施された RCT(LSS と NLST)で一時点で評価した病変サイズまたはその他の所見に基づく単純な方法で要精密検査の判断が行われていた。一方、欧州で実施された RCT では経過観察のアルゴリズムを伴う複雑な基準が用いられ、病変サイズあるいは病変容量(ボリューム)の一時点の評価に加え、前回所見と比較した変化量を含めて評価された。また、検診結果に基づいた要精密検査の基準に加え、短期間で再検査とする複数段階の基準が設けられ、経過観察として実施されていた。経過観察のアルゴリズムは欧州の各 RCT でも共通ではなかった。

4．個別研究の質

研究の質は NLST が Good(追跡観察したものは Fair)、それ以外の RCT はすべて Fair と評価された(表 3)。質評価のダウングレードの要因には参加者および研究者のマスク化の欠如、参加者脱落によるバイアスの懸念、ITT 解析からの逸脱、アウトカム確認バイアスの懸念があった。

5．研究の結果

5_1．肺がん死亡率

サンプル数が大きい 2 件の 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 100,000 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]: 0.61-0.90 [1 人の肺がん死亡抑制に必要な検診数である NNS=130])、NLST(経過観察期間中央値 6.5 年)では 100,000 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 0.85(95%CI: 0.75-0.95 [NNS=323])であった。

NLST は予定された研究期間終了後に対象者に紐づけされた地域がん登録を利用して経過観察期間を約 6 年延長した(経過観察期間中央値 12.3 年)追加解析を報告している [14]。この追加研究ではアウトカムが他の資料で検証されず、さらに一部対象地域のがん登録は利用不可能であったため、経過観察期間中央値 6.5 年でのオリジナル研究の結果が代入された。肺がん死亡率および全死因死亡率はオリジナル研究とほぼ同様の結果が報告されているが(表 4)、USPSTF2021 はアウトカム評価が不良と判断し、定量的評価には採用していない。

NELSON、NLST 以外の 6 件の研究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 を交差する一定の結論には至らない結果であった。また、LSS[6]および DLCST[25]の 2 件の RCT では相対死亡率の点推定値において対照群が優れる(つまり LDCT 群が劣る)結果であった。LSS は採用された RCT 中サンプルサイズは最小レベル(約 3,000 人)であり、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、相対死亡率は 1.24 (95%CI: 0.74-2.07)[6]であり、DLCST[25]の相対死亡率は 1.03 (95%CI: 0.66-1.61)であった(詳細は図 1 を参照)。USPSTF2021 で除外された 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た[29]。

5_2. 全死因死亡率

USPSTF2021 で評価した 7 件の RCT では各割付群での 100,000 人年あたりの全死因死亡率は介入群では 363-1,667、対照群では 310-1,742 と報告されていた(図 4)。対照群と比較して介入群の全死因死亡率が有意に減少していたのは NLST(経過観察期間中央値 6.5 年)のみであった。NLST では 100,000 人年あたりの全がん死亡率が介入群 1,141、非介入群 1,225 であり、 相対死亡率は 0.93 (95%CI: 0.88-0.99 [NNS=219])であった。他の 6 件は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かったが、肺がん死亡率同様に全死因死亡率でも LSS で 1.20 (95%CI: 0.94-1.54)[6]、DLCST では 1.02 (95%CI: 0.82-1.27)[25]と相対死亡率の点推定値において対照群が優れる結果であった。USPSTF2021 で除外された MILD では経過観察 10 年での報告は他研究と同様に検診群が優れる結果であったが(相対死亡率 0.91 [95%CI: 071-1.17])[29]、経過観察 5 年での報告では 10 年の結果と一致しない結果が報告された(隔年検診の相対死亡率 1.17 [95%CI: 0.63-2.17]; 逐年検診の相対死亡率 1.79 [95%CI: 1.02-3.14]と点推定値では対照群が優れていた)[28]。

イタリアグループからのシステマティックレビュー[参 3]では USPSTF2021 では除外された MILD study を含めた 8 件の RCT について同様にランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)メタ解析を実施し、平均効果の推定値は 0.99 (95%CI: 0.94-1.05)と介入の有無にかかわらず同様の結果であった(図 2 左パネル)。これは欧州の非検診群と比較した RCT および米国の胸部 X 線検診と比較した RCT のサブグループ解析でも同様であった。ドイツグループのシステマティックレビュー[参 4]が実施したランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)によるメタ解析でも結果は同様(0.98 [95%CI: 0.95-1.02])であり(図 2 右パネル)、UKLS[27]が実施したランダム効果モデル(DerSimonian-Laird モデル)メタ解析でも同様(0.97 [95%CI: 0.94-1.00])の傾向であり(図 5)、少なくとも死亡率が増加する証拠はなかった。

5_3. 性別解析

サンプル数が大きい NLST と NELSON については性別のサブグループ解析が報告されている(表 5)。NLST では男性 59%、女性 41%と参加者の割合は比較的均等であるが、NELSON は男性の参加者が 84%であり、結果の報告も男性が中心である。肺がん死亡については

NLST オリジナル研究(観察期間中央値 6.5 年)、NLST 追加研究(観察期間中央値 12.3 年)、NELSON(経過観察期間最低 10 年)のすべてで男女別解析が行われた。LDCT 検診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)(表 5)。全死因死亡率に対する LDCT 検診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。

5_4．年齢別解析

サンプル数が大きい NLST と NELSON については年齢階級別でのサブグループ解析も報告されている(表 6 および表 7)。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者で 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)(表 6)。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])と報告されているが、それ以上の詳細な検討はない (表 7)。

5－5．追跡期間延長による解析

検診介入終了後、過剰診断がなければ肺がん罹患率は時間の経過にともない介入群と比較対照群の結果が理論上同程度になり、効果推定値が 1 に近接する「減弱効果」が議論となる。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[参 5-参 8)]。検診を複数回継続して行うことで効果が持続し、検診を終了しても一定期間効果は持続する。検診の有効性評価研究の時間軸は一定期間に検診を行う検診相から検診終了後の追跡相に大別されるが、追跡相では検診の効果は徐々に減弱する。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 (sojourn time)に相当する期間は効果が残る可能性があるが前臨床期間 (sojourn time)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、長期間追跡は検診の効果を過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も指摘されている[参 8)]。

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[参 5, 参 9)]、乳がん検診の長期追跡結果の再解析が行われている[参 10-参 12)]。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。

LDCT 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)。LDCT 検診のリードタイムは組織型により異なるが、5-9 年との報告がある [4, 参 13]。従って、NLST では 3 年間にわたり LDCT 検診が提供され、その後追跡調整を行っている。追跡期間 6.5 年間の初回報告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 回目の解析では効果が減弱した。NELSON では 3 回にわたる検診が 5.5 年間提供されており、その後の 5 年の追跡期間内では LDCT 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あるいは消失する可能性がある。

表 1. 採用された低線量 CT の肺がん死亡率減少効果を検討したランダム化比較対照試験

研究; 公表年	対照の検診モダリティ	研究期間(年)	参加者数(人); 国	参加者平均年齢; 参加者対象年齢	男性(%)	喫煙率(%) 現在/過去; 喫煙指数	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)	研究の質
DANTE 2008[12]; 09[10]; 15[11]	なし	2001-2006	2,472; イタリア	65; 60-74	100	57/43; 47	≧20	5	0/1/2/3/4	8.4	Fair
DLCST 2012[21]; 16[25]	なし	2004-2006	4,104; デンマーク	58; 50-70	56	76/24; 36	≧20	5	0/1/2/3/4	9.8	Fair
ITALUNG 2017[17]	なし	2004-2006	3,206; イタリア	61; 55-69	65	65/35; 39	≧20	4	0/1/2/3	9.3	Fair
LSS 2004[7]; 05[8]; 18[6]	胸部X線	2000-2001	3,315; 米国	NR; 55-74	59	58/42; 54	≧30	2	0/1	5.2	Fair
LUSI 2012[3];15[2];20[4]	なし	2007-2011	4,052; 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[26]; 11[20]; 14[9]; 16[24]; 20[5]	なし	2003-2006	15,792; 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[15]; 13[1 17 18]; 14[19]; 15[23]; 16[22]; 19[14]	胸部X線	2002-2004	53,542; 米国	61; 55-74	59	48/52; 56	≧30	3	2000/1/2	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[28]; 16[30]; 19[29]	なし	2005-2011	4,099; イタリア	58; 49-	66	検診: 68/31; 38 (対照: 90/10; 39)	検診≧30 in 72% (対象≧30 in 78%)	3 (隔年); 6 (逐年)	0/1/2/3/4/5 … (隔年); 0/2/4… (逐年)	6	Poor (検診・対照群間の参加者リスク不均衡)
UKLS 2021[31]	なし	2011-2013	4,055; 英国	68; 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	NA	7.3	Fair (研究計画書による)

NR＝報告なし

表 2. 低線量 CT の陽性評価基準

対象病変	非石灰化肺結節																									胸膜結節			すりガラス病変										その他							
評価方法	病変径													病変量								その他				病変径			病変径								その他	病変量			その他				
1 点評価 vs 前回比較	1 点評価											前回比較		1 点評価						前回比較		1 点評価	前回比較			1 点評価			1 点評価								1 点評価	1 点評価			1 点評価				
評価基準	≧15 mm	非平滑/疑い病変 ≧10 mm	≧8 mm	≧4 mm	非平滑/疑い病変≦10 mm	非平滑病変 ≦5 mm	≧6 mm から ≦10 mm	≧5 mm から <10 mm	≧5 mm から ≦15 mm	≧5 mm から <8 mm	≧3 mm から <10 mm	≧1 mm/3 か月	最大 7.5-10 mm	≧500 mm^3	≧250 mm^3	≧60 and <250 mm^3	≧50 and <500 mm^3	≧15 and <49 mm^3	<50 mm^3 (新出病変のみ)	VDT <400 日	VDT ≧125%	VDT ≧400 but <600 日	スピキュラ	"増大"	"減衰"	＞10 mm	≧5 mm から ≦10 mm	<5 mm (新出病変のみ)	＞10 mm	≧10 mm	≦10 mm	＞5 mm <10 mm	≧5 mm から <8 mm	≧3 mm から <4.9 mm	充実成分の増大	≧500 mm^3	≧15 から <500 mm^3	<15 mm^3	肺門部腫瘤	大きな無気肺	気管支内病変	縦郭リンパ節腫脹	胸水	胸膜腫瘍	浸潤影
米国 RCT																																													
NLST (アルゴリズム無)				1																			1	1																1						1
LSS (アルゴリズム無)				1																		1																							
欧州 RCT																																													
NELSON														1			2		2	1		2				1	2	2	1		2				1										
LUSI		1			2			2					2							1		2																							
ITALUNG			1							2		1																		1			2			1									
DANTE		1			2	2	2																1						1		2							1	1	1	1	1	1	
DLCST	1								2											1																									
MILD															1	2					1																									
UKLS		1						2			2			1			2	2														2		2		1	2	2						

1＝要精査; 2＝要経過観察(方法はアルゴリズムによる); RCT＝ランダム化比較試験; VDT＝腫瘍倍増速度

表 3. 評価した RCT の研究の質(USPSTF2013 および USPSTF2021 の評価による)

Overall	Trial ID	ランダム化	割付隠匿	群間同等性	採用基準	アウトカム測定	評価者盲検化	臨床家盲検化	参加者盲検化	%アドヒアランス CT	%アドヒアランス対照	%クロスオーバー	%脱落 CT	%脱落対照	脱落バイアス懸念	データ欠損	ITT	アウトカム確認法	アウトカム確認妥当
Fair	DANTE 2008	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	100	NS	0	0	0	N	ND	Y	U	U
Fair	DANTE 2009	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	90.9	ND	<10	9.1	ND	N	ND	N	U	U
Fair	DANTE 2015	Y	N	Y	Y	Y	U	U	N	94	ND	あり	ND	ND	U	ND	Y	N	U
Fair	DLCST 2009	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	ND	ND	ND	5.3	11.6	Y	取り決め	Y	U	U
Good	DLCST 2009	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	U	ND	U	U	U
Fair	DLCST 2012a	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	94.3	NA	ND	2.9	8.2	N	ND	Y	U	U
Fair	DLCST 2012b	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	95.5	ND	低い	低い	ND	N	ND	Y	Y	Y
Good	DLCST 2014a	Y	U	Y	Y	Y	U	U	N	90	89	あり	6	12	N	CCA/LOCF	Y	Y	Y
Fair	DLCST 2014b	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	ND	ND	低い	低い	ND	Y	補完	Y	Y	Y
Good	DLCST 2016	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N	ND	ND	0	20	14	N	ND	Y	Y	Y
Fair	DLCST 2018	Y	U	Y	Y	Y	U	N	N	ND	N	ND	ND	ND	N	ND	Y	U	Y?
Fair	ITALUNG 2009	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	87.2	ND	ND	12.7	ND	Y	ND	N	U	U
Poor	ITALUNG 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	81	ND	あり	低い	ND	N	ND	Y	Y	U
Fair	LSS 2004	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	95.5	ND	0.9	4.5	ND	N	ND	N	U	U
Fair	LSS 2005	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	85.8	ND	ND	14.2	ND	Y	ND	N	U	U
Fair	LSS 2018	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	85.8	ND	ND	14.2	ND	Y	ND	U	U	U
Good	LUSI 2012	Y	U	Y	Y	Y	U	N	N	99.9	99.9	0	0	0	N	ND	Y	Y	Y
Fair	LUSI 2019	Y	U	Y	Y	Y	U	N	N	93.4	94.5	ND	6.6	5.5	N	ND	Y	Y	Y
Fair	NELSON 2009	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	96.4	ND	ND	3.5	ND	N	ND	N	U	U
Fair	NELSON 2010a	Y	Y	Y	Y	U	Y	N	N	86.7	ND	ND	13.3	ND	Y	未補完	N	U	U
Fair	NELSON 2010b	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	92.1	ND	0	ND	ND	U	ND	N	U	U
Fair	NELSON 2011a	Y	Y	Y	Y	U	Y	N	N	ND	ND	0	89	65	Y	ND	Y	Y	Y
Fair	NELSON 2011b	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	92.1	ND	0	ND	ND	U	ND	N	U	U
Fair	NELSON 2012	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	U	ND	N	U	U
Poor	NELSON 2013	Y	U	Y	Y	Y	U	U	N	95	ND	3.8	ND	ND	U	CCA	N	U	U
Poor	NELSON 2014	Y	U	Y	Y	Y	U	U	N	90	ND	3.8	ND	ND	U	CCA	N	N	U

Overall	Trial ID	ランダム化	割付隠匿	群間同等性	採用基準	アウトカム測定	評価者盲検化	臨床家盲検化	参加者盲検化	%アドヒアランス CT	%アドヒアランス対照	%クロスオーバー	%脱落 CT	%脱落対照	脱落バイアス懸念	データ欠損	ITT	アウトカム確認法	アウトカム確認妥当
Good	NLST 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	95	93	4.3	5	7	N	ND	Y	Y	Y
Good	NLST 2013a	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	92.9	89.4	4.3	8.8	10.6	N	CCA	Y	Y	Y
Good	NLST 2013b	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	98	ND	4.3	ND	ND	N	CCA	Y	Y	Y
Fair	NLST 2013c	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	Y	Y	Y
Good	NLST 2014a	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	良好	良好	あり	ND	ND	U	MIV	Y	Y	Y
Fair	NLST 2014b	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	Y	Y	Y
Fair	NLST 2015a	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	良好	良好	ND	低い	低い	N	ND	Y	Y	Y
Fair	NLST 2015b	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	良好	良好	ND	低い	低い	N	ND	Y	Y	Y
Fair	NLST 2016	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	N	>90	>90	4.3	ND	ND	N	CCA	Y	Y	U
Fair	NLST 2019	Y	Y	Y	Y	U	U	U	N	95	93	ND	ND	ND	U	ND	Y	Y	Y
Fair	NLST/LSS 2007	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	79.7	ND	ND	20.3	20.3	Y	ND	N	U	U
Poor	MILD 2012/2019	N	U	N	Y	U	U	N	N	>95	ND	1.2	低	ND	N	ND	Y	N	U
Fair	MILD 2016 対照除	Y	U	Y	Y	Y	U	N	N	高い	ND	ND	中	ND	N	ND	U	Y	U
Fair	UKLS 2021	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	98.3	100	ND	2.0	2.3	Y	ND	Y	N	U

Y = 良好; N = 不良; U = 不確か; ND = データなし

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	論文	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	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	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	Abelre, 2019	中央値 12.3(減衰効果補正解析)	ND	ND	0.89 (0.80–0.997)	—	—	—
NELSON	de Koning, 2020	最低 10(最終検診受診後最低 5.5)	241	324	0.76 (0.61-0.90)	1393	1376	1.01 (0.92-1.11)

CTR=比較対照群(NLST では X 線検診、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. NLST および NELSON の性別解析結果

研究名	論文	経過観察期間(年)	男性;死亡率(/10 万人年)			女性；死亡率(/10 万人年)			Interaction P
			LDCT	CTR	IRR (95% CI)	LDCT	CTR	IRR (95% CI)	
肺がん死亡									
NLST	Pinsky, 2013	中央値 6.5(最終検診受診後 4.5)	316	345	0.92 (ND)	228	312	0.73 (ND)	0.08
NLST	Abelre, 2019	中央値 12.3(最終検診受診後 10.5)	ND	ND	0.97 (0.87–1.07)	ND	ND	0.86 (0.75–0.98)	0.17
NLST	Abelre, 2019	中央値 12.3(減衰効果補正解析)	ND	ND	0.95 (0.83–1.10)	ND	ND	0.80 (0.66–0.96)	0.14
NELSON	de Koning, 2020	最低 10 年(最終検診受診後最低 5.5)	250	330	0.76 (0.61-0.94)	195	293	0.67 (0.38-1.14)	ND
全死亡									
NLST	Pinsky, 2013	中央値 6.5 年(最終検診受診後 4.5 年)	1361	1454	0.94 (ND)	828	899	0.92 (ND)	0.84

CTR=比較対照群(NLST では X 線検診、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 6. NLST の年齢階級別解析結果

論文	経過観察期間(年)	＜65 歳;死亡率(10 万人年)			≧65 歳;死亡率(10 万人年)			Interaction P
		LDCT	CTR	IRR (95% CI)	LDCT	CTR	IRR (95% CI)	
Pinsky, 2013	中央値 6.5(最終検診受診後 4.5)	205	250	0.82	491	562	0.87	0.6
Abelre, 2019	中央値 12.3(最終検診受診後 10.5)	ND	ND	0.86 (0.78–0.96)	ND	ND	1.01 (0.90–1.15)	0.051
Abelre, 2019	中央値 12.3 減衰効果補正解析	ND	ND	0.85 (0.73–0.99)	ND	ND	0.94 (0.80–1.11)	0.39

CTR=比較対照群(X 線検診)；IRR＝incidence rate ratio(発生率比)；LDCT＝低線量 CT 群；ND＝データなし

表 7. NELSON の年齢階級別解析結果

論文	経過観察期間	年齢階級	死亡率(10 万人年)		
			LDCT	CTR	IRR (95% CI)
de Koning, 2020	最低 10 年(最終検診後最低 5.5 年)	50-54 歳	159	186	0.85 (0.48-1.50)
		55-59 歳	164	232	0.71 (0.44-1.11)
		60-64 歳	335	403	0.83 (0.55-1.24)
		65-69 歳	358	605	0.59 (0.35-0.98)
		70-74 歳	661	855	0.77 (0.40-1.47)

CTR=比較対照群(検診なし)；IRR＝incidence rate ratio(発生率比)；LDCT＝低線量 CT 群；ND＝データなし

図 1. 低線量 CT による肺がん死亡率減少効果(USPSTF2021)

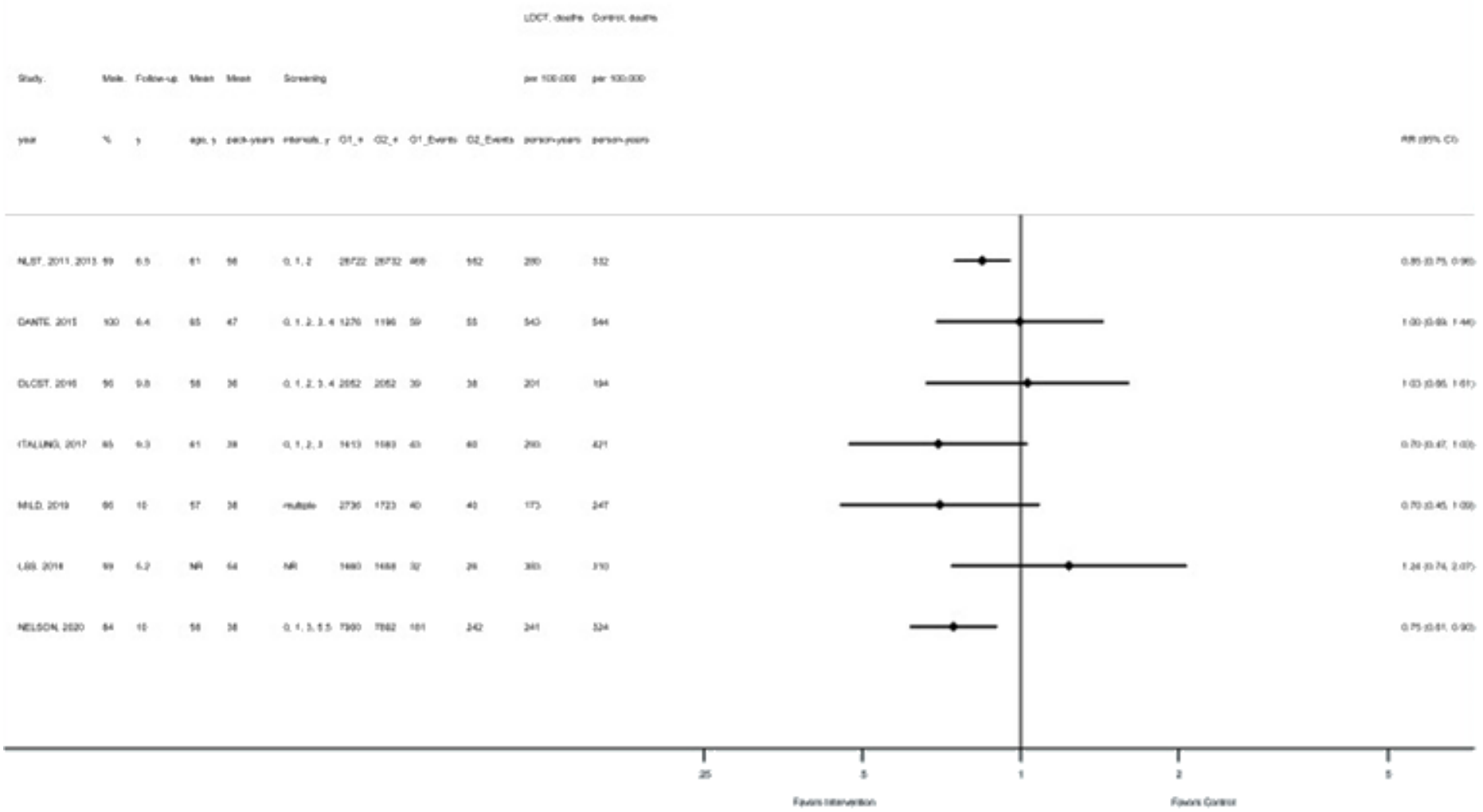
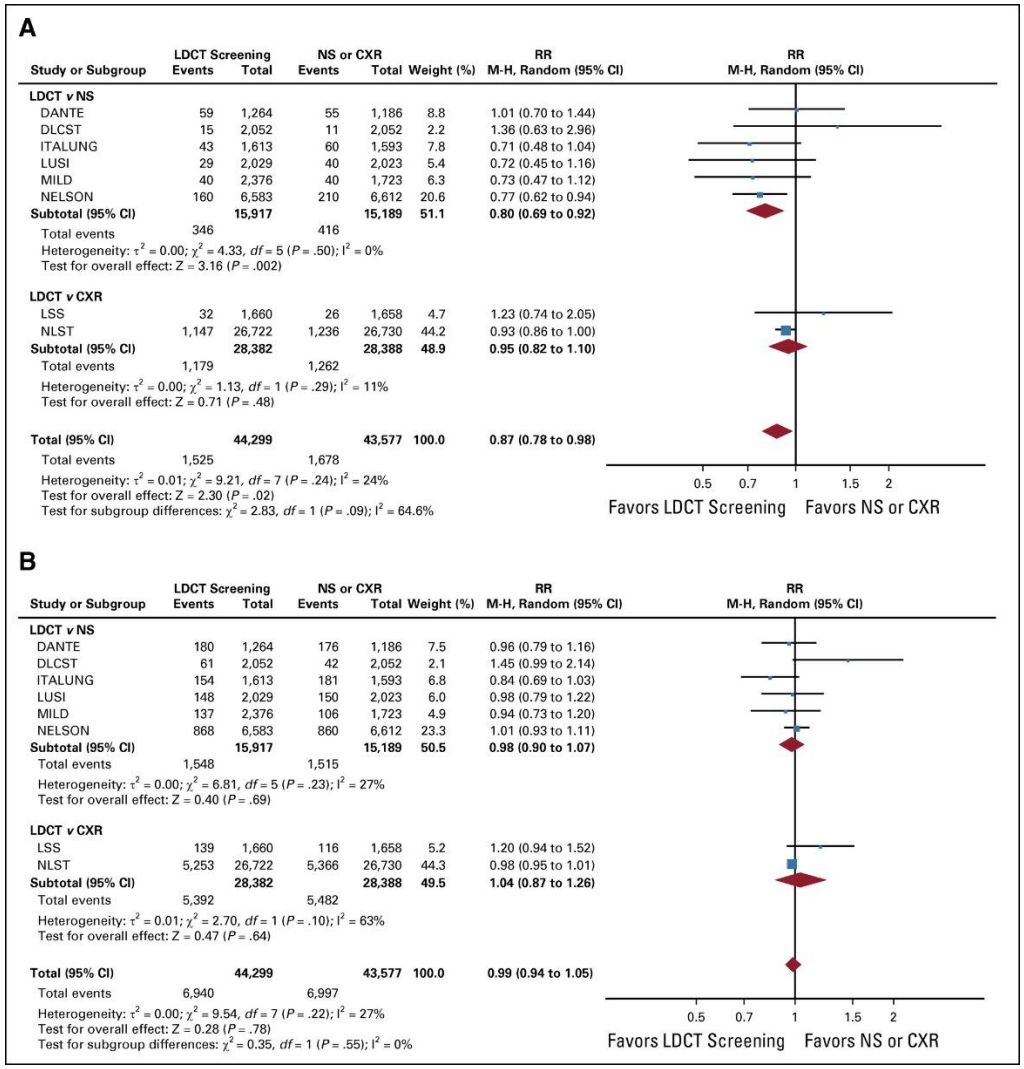


図 2. 低線量 CT による肺がん死亡率減少効果(左パネル：Passiglia, et al. J Clin Oncol 2021、右パネル：Hunger, et al. Diagnostics 2021)



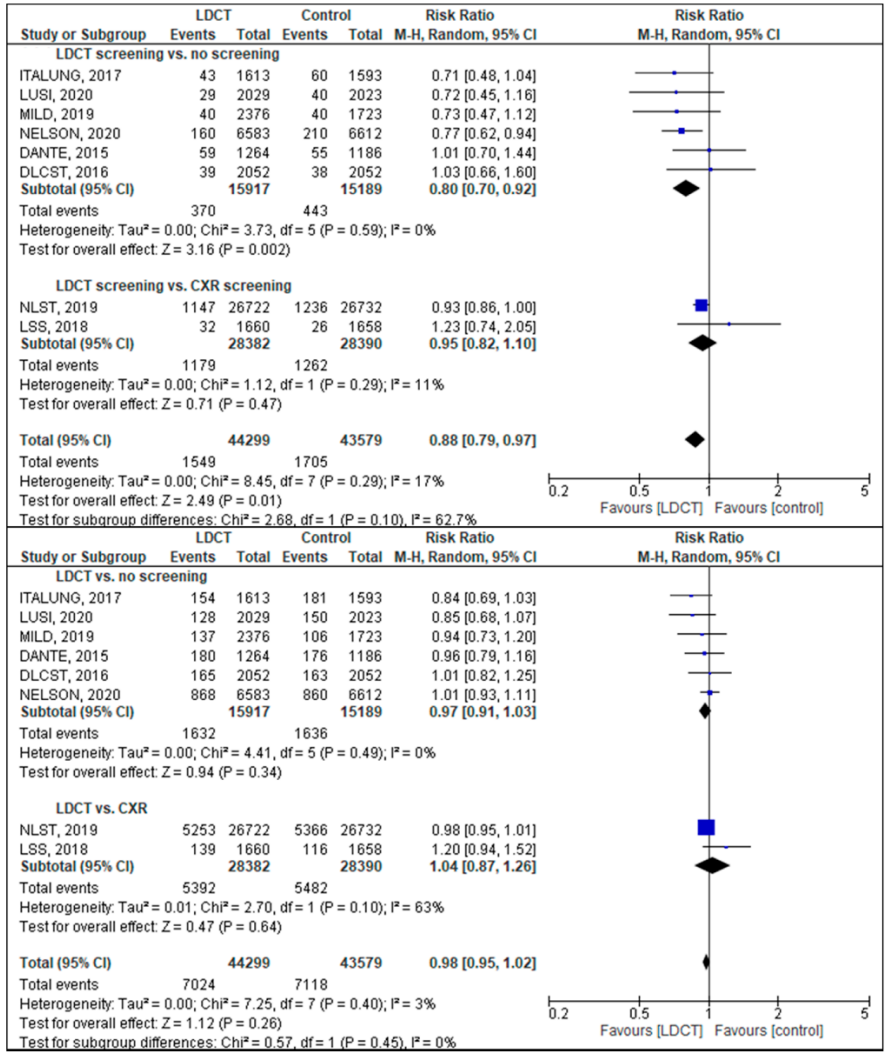


図 3. 低線量 CT による肺がん死亡率減少効果(Field, et al. Lancet Regional Health - Europe 2021)

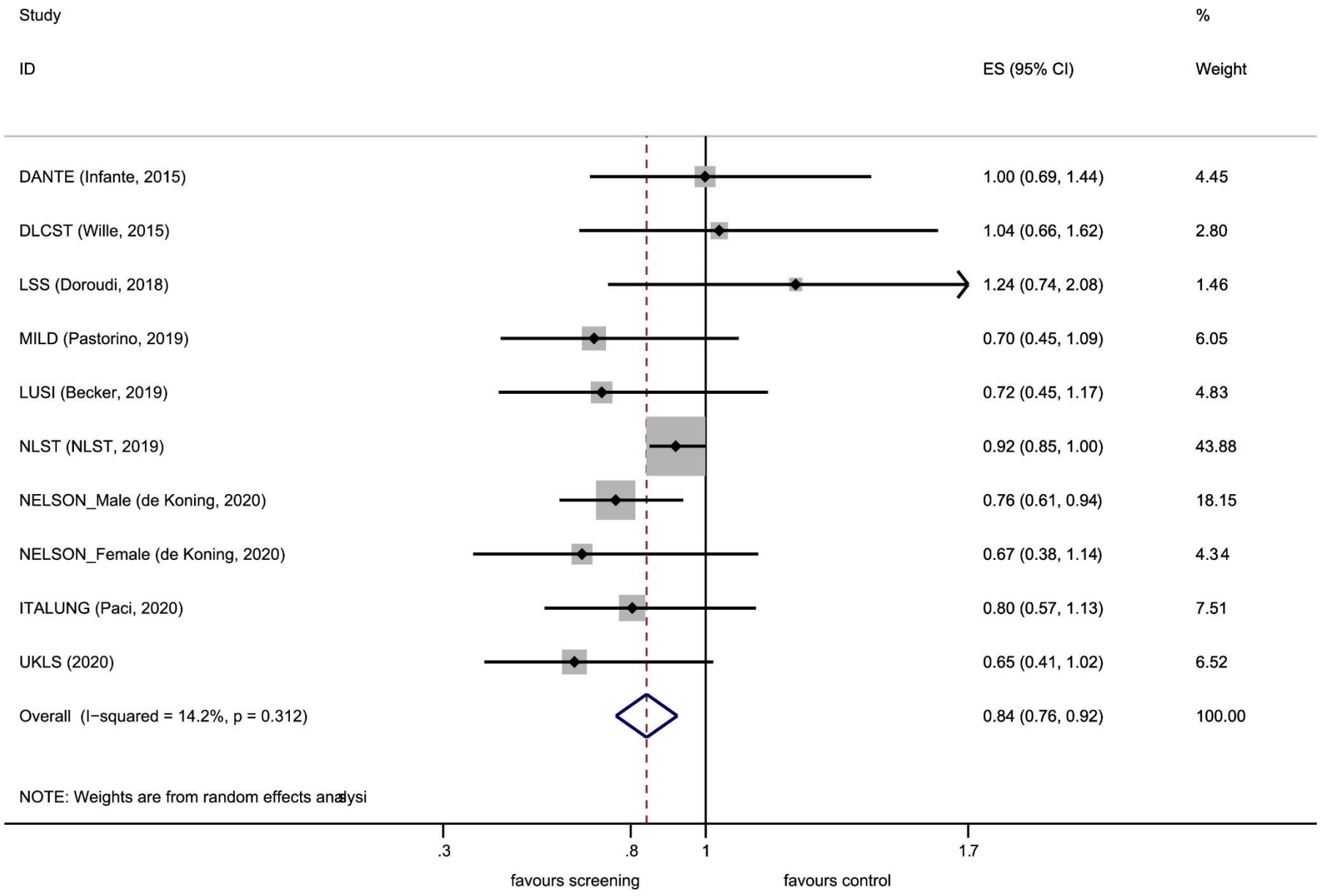


図 4. 低線量 CT による全死因死亡率減少効果(USPSTF2021)

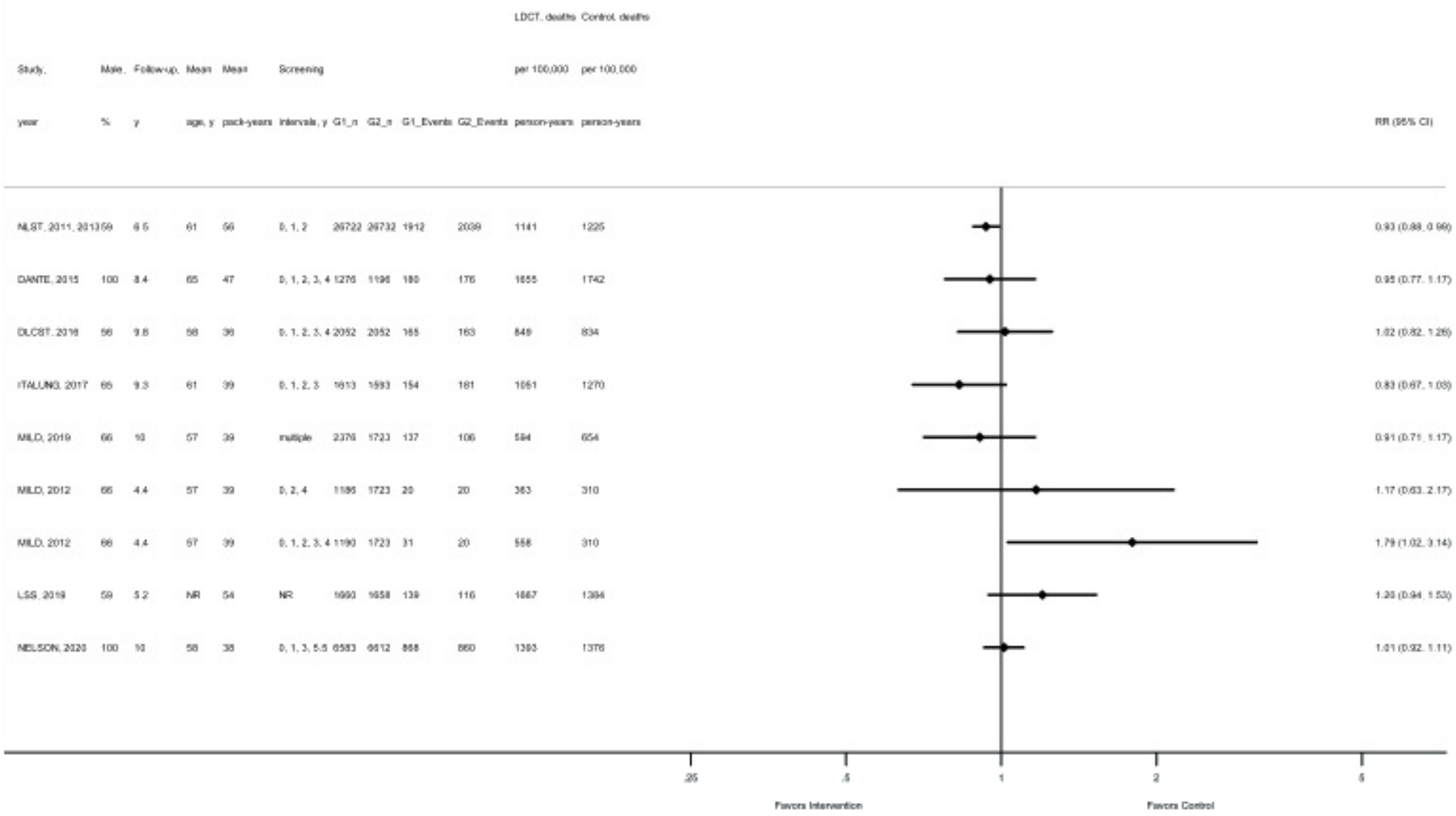
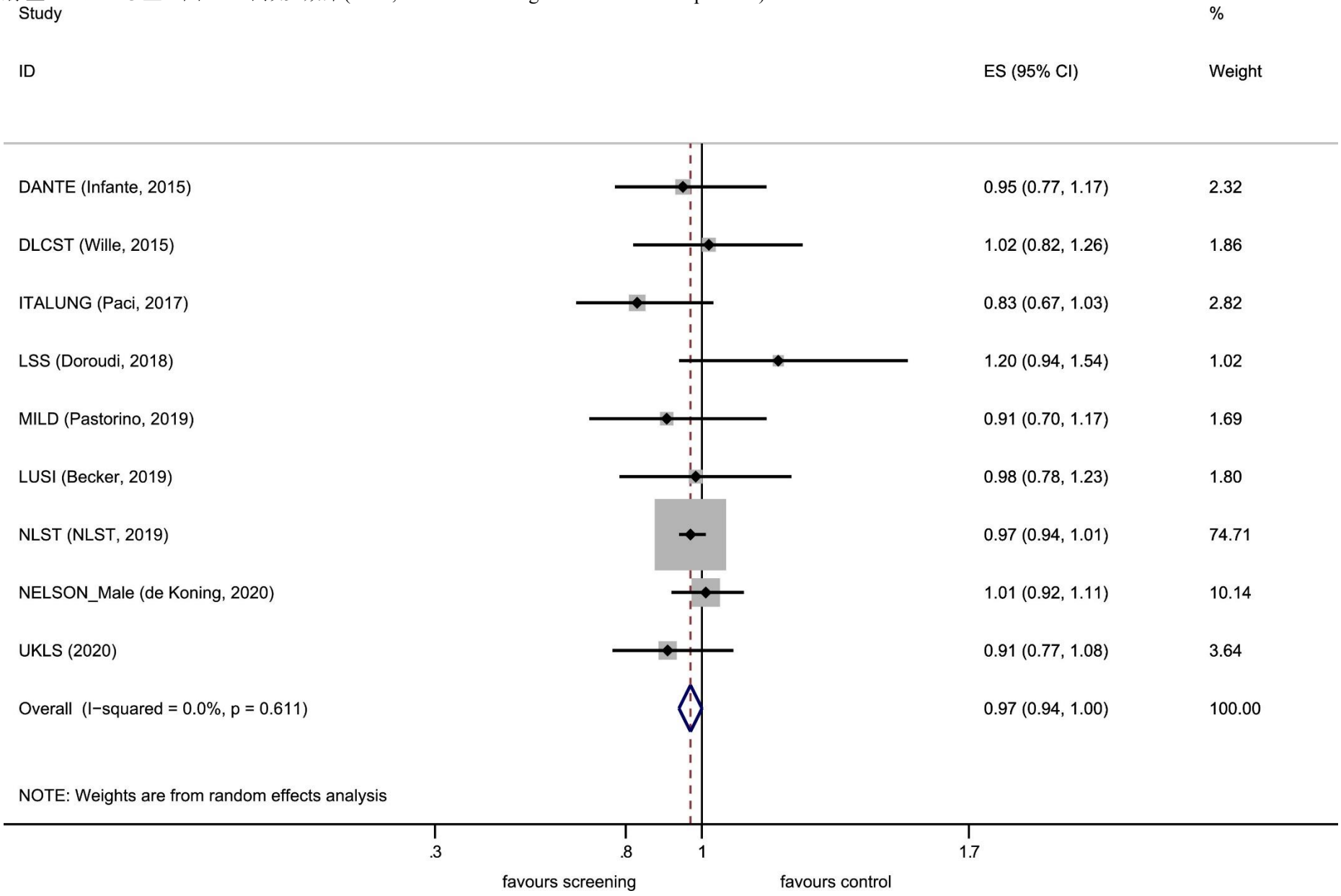


図 5. 低線量 CT による全死因死亡率減少効果(Field, et al. Lancet Regional Health - Europe 2021)



文献

1. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med 2013;369(10):920-31. [published Online First: 2013/09/06] doi: 10.1056/NEJMoa1208962. PMID: 24004119
2. Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. 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. [published Online First: 2015/03/19] doi: 10.1097/JTO.0000000000000530. PMID: 25783198
3. Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. 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. [published Online First: 2012/04/25] doi: 10.1007/s00432-012-1228-9. PMID: 22526165
4. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer 2020;146(6):1503-13. [published Online First: 2019/06/05] doi: 10.1002/ijc.32486. PMID: 31162856
5. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med 2020;382(6):503-13. [published Online First: 2020/01/30] doi: 10.1056/NEJMoa1911793. PMID: 31995683
6. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung Cancer Mortality in the Lung Screening Study Feasibility Trial. JNCI Cancer Spectr 2018;2(3):pky042. [published Online First: 2019/07/31] doi: 10.1093/jncics/pky042. PMID: 31360863
7. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. 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. [published Online First: 2004/07/14] doi: 10.1378/chest.126.1.114. PMID: 15249451
8. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. 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. [published Online First: 2004/12/18] doi: 10.1016/j.lungcan.2004.06.007. PMID: 15603850
9. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. 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. [published Online First: 2014/10/06] doi: 10.1016/S1470-2045(14)70387-0. PMID: 25282284
10. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. 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. [published Online First: 2009/06/13] doi: 10.1164/rccm.200901-0076OC.

PMID: 19520905

11. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. 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. [published Online First: 2015/03/12] doi: 10.1164/rccm.201408-1475OC. PMID: 25760561
12. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. Lung Cancer 2008;59(3):355-63. [published Online First: 2007/10/16] doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.040. PMID: 17936405
13. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. N Engl J Med 2013;369(3):245-54. [published Online First: 2013/07/19] doi: 10.1056/NEJMoa1301851. PMID: 23863051
14. 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. [published Online First: 2019/07/02] doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044. PMID: 31260833
15. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365(5):395-409. [published Online First: 2011/07/01] doi: 10.1056/NEJMoa1102873. PMID: 21714641
16. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med 2013;368(21):1980-91. [published Online First: 2013/05/24] doi: 10.1056/NEJMoa1209120. PMID: 23697514
17. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax 2017;72(9):825-31. [published Online First: 2017/04/06] doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825. PMID: 28377492
18. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, et al. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. Cancer 2013;119(22):3976-83. [published Online First: 2013/09/17] doi: 10.1002/cncr.28326. PMID: 24037918
19. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, et al. National Lung Screening Trial findings by age: medicare-eligible versus under-65 population. Ann Intern Med 2014;161(9):627-33. [published Online First: 2014/09/10] doi: 10.7326/M14-1484. PMID: 25199624
20. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, et al. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011;11 Spec No A:S79-84. [published Online First: 2011/12/22] doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020. PMID: 22185865
21. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. 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. [published Online First: 2012/01/31] doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200736. PMID: 22286927

22. Schabath MB, Massion PP, Thompson ZJ, et al. 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. [published Online First: 2016/08/11] doi: 10.1371/journal.pone.0159880. PMID: 27509046
23. Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C, et al. 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. [published Online First: 2015/05/01] doi: 10.1164/rccm.201502-0259OC. PMID: 25928649
24. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. 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. [published Online First: 2016/06/11] doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9. PMID: 27283862
25. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. 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. [published Online First: 2015/10/21] doi: 10.1164/rccm.201505-1040OC. PMID: 26485620
26. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. Lung Cancer 2006;54(2):177-84. [published Online First: 2006/09/23] doi: 10.1016/j.lungcan.2006.08.006. PMID: 16989922
27. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. Lancet Reg Health Eur 2021;10:100179. [published Online First: 2021/11/23] doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100179. PMID: 34806061
28. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. 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. [published Online First: 2012/04/03] doi: 10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6. PMID: 22465911
29. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. 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. [published Online First: 2019/04/03] doi: 10.1093/annonc/mdz117. PMID: 30937431
30. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. Eur Radiol 2016;26(11):3821-9. [published Online First: 2016/02/13] doi: 10.1007/s00330-016-4228-3. PMID: 26868497

参考文献

1. Meza R, Jeon J, Toumazis I, et al. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: A Collaborative Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2021. PMID: 33750088
2. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021;325(10):971-87. [published Online First: 2021/03/10] doi: 10.1001/jama.2021.0377. PMID: 33687468
3. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, et al. 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. [published Online First: 2021/07/09] doi: 10.1200/jco.20.02574. PMID: 34236916
4. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, et al. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel) 2021;11(6) [published Online First: 2021/07/03] doi: 10.3390/diagnostics11061040. PMID: 34198856
5. Aron JL, Prorok PC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. *I*nt J Epidemiol 1986;15(1):36-43. [published Online First: 1986/03/01] doi: 10.1093/ije/15.1.36. PMID: 3957541
6. Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, et al. Mammographic screening: no reliable supporting evidence? Lancet 2002;359(9304):404-5. [published Online First: 2002/02/15] doi: 10.1016/s0140-6736(02)07592-x. PMID: 11844515
7. Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: looking in the right window. Epidemiology 2005;16(6):786-90. [published Online First: 2005/10/14] doi: 10.1097/01.ede.0000181313.61948.76. PMID: 16222169
8. Duffy SW, Smith RA. The evaluation of cancer screening: concepts and outcome measures. Med Clin North Am 2020;104(6):939-53. [published Online First: 2020/10/26] doi: 10.1016/j.mcna.2020.07.002. PMID: 33099453
9. Etzioni R, Self SG. On the catch-up time method for analyzing cancer screening trials. Biometrics 1995;51(1):31-43. [published Online First: 1995/03/01] PMID: 7766785
10. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. 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. [published Online First: 2014/02/13] doi: 10.1136/bmj.g366. PMID: 24519768
11. Bjurstam NG, Björneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg trial of mammographic screening. Cancer 2016;122(12):1832-5. [published Online First: 2016/04/12]

doi: 10.1002/cncr.29975. PMID: 27061821

12. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. 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. [published Online First: 2020/08/18] doi: 10.1016/s1470-2045(20)30398-3. PMID: 32800099
13. Ten Haaf K, de Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: why modelling is essential. J Epidemiol Community Health 2015;69(11):1035-9. [published Online First: 2015/06/14] doi: 10.1136/jech-2014-204079. PMID: 26071497

2. CQ1‘. 非喫煙者・軽喫煙者を対象とした低線量 CT 検診

欧米で行われた低線量 CT(LDCT)検診はすべて重喫煙者を対象とした研究である。一方、わが国では喫煙者と同様に非喫煙者を対象として LDCT 検診が行われてきたことから、平均的健常者を対象とした LDCT 検診が期待されている。

1. 国内研究

肺がん死亡をエンドポイントとした国内研究は日立市からコホート研究が 1 件ある。また、現在、非喫煙者を対象とした LDCT 検診のランダム化比較対照試験が進行中である [1]。

Nawa らは、LDCT 検診と胸部 X 線(CXR)検診を比較した研究を報告している [2]。本研究では、50-74 歳の市民を対象とし、LDCT 群 17,935 人、CXR 群 15,548 人を約 10 年間追跡した。対象者には非喫煙者が LDCT 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、LDCT 群では肺がん罹患率が 23%増加し、肺がん死亡率が 51%減少した。しかし、LDCT 群では CXR 群に比し全死因死亡率が統計学的に有意に減少したことから、ヘルシースクリーニーバイアスの影響が大きく、LDCT 検診の効果が過大評価された可能性が高い。

2. モデル評価

NLST 研究は重喫煙者を対象としているが、重喫煙者を喫煙量別に層別化し、LDCT 検診による利益と不利益についてモデルを使用した比較検討が行われている [3]。NLST の対象者を喫煙量順に 5 段階に分類し、LDCT の対象を高リスク者から低リスク者まで拡大することで、より多くの肺がん死亡率を回避することを示した。一方で、対象者を拡大し、より低リスク者を取り込むことにより、偽陽性率が増加し、肺がん 1 例を発見するために必要な検診回数が増加した。重喫煙者にあっても対象の拡大により利益は増加するが、不利益も共に増加することが示された結果である。

Ten Haaf らは MISCAN モデルを用いて、非喫煙者に LDCT 検診を拡大した場合の利益と不利益について検討した [4]。LDCT 検診の USPTSF の対象基準をコントロールとし、非喫煙者の肺がんリスクをモデルをもとに層別化して推定した。評価されたアウトカムは LDCT 検診による救命年、肺がん死亡回避に必要となる検診回数、過剰診断である。LDCT 検診による救命年は、USPSTF の対象基準 (55-80 歳、30 パック年あるいは禁煙 15 年未満)では 11.9 年に対し、平均的リスクの非喫煙者では救命年は 10.4 年にであった。さらに、1 例の肺がん死亡回避に必要となる検診回数は平均的リスクの非喫煙者では 6,162 回と、USPSTF の対象基準の 353 回に比べ 17 倍となった。また、過剰診断は、非喫煙者で 9.5%、USPSTF 基準の 8.4%を上回り、肺がんリスクが増加しても同等の結果であった。以上の結果から、ほとんどの非喫煙者に対する LDCT 検診では不利益が利益を上回り、非喫煙者全体にとって

LDCT 検診がもたらす利益は乏しいと結論づけている。

文献

1. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; JECS Study Group. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(12):1219-21. doi: 10.1093/jjco/hys157. PMID: 23042771
2. 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
3. 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
4. Ten Haaf K, de Koning HJ. Should Never-Smokers at Increased Risk for Lung Cancer Be Screened? J Thorac Oncol. 2015;10(9):1285-91. doi: 10.1097/JTO.0000000000000593. PMID: 26287320

3. CQ2. 低線量 CT 検診の感度・特異度

1. 方法

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)の Key Question 3. Accuracy で抽出された文献を組み入れた[参 1)]。加えて、医中誌での検索および、USPSTF の検索対象期間以降の PubMed 検索から 1 人の研究者が対象文献を選択した。選択基準は、喫煙者に対して CT を用いた肺がん検診を行った 1 次研究とした。検索式の詳細は別途示す。データ抽出は、各論文から 1 人の研究者がデータを抽出し、USPSTF の結果と照合した。

診断精度の検討の前提として、CT スクリーニングの結果、精密検査が 1 年以内に行われて肺がんの診断が確定したものを真陽性、診断が確定しなかったものを偽陽性とした[参 2)]。真陰性については、CT スクリーニングの結果、肺がんを認めなかったもののうち、次回スクリーニングまでの間に肺がんを発症しなかったもの、もしくは 1 回だけのスクリーニングの場合は、CT 陰性をもって真陰性とみなした。偽陰性は、スクリーニング期間の間に肺がんを発症したものとした[参 3)]。初回スクリーニングのみ[4–8)]および、期間全体のあらゆる診断行為[2,3,5–8)]からなる 2×2 表のデータが利用可能な RCT について、HSROC model を用いてメタアナリシスを行った。

2. 結果

1) 研究の概要

RCT の 2 次解析 9 件[1–9)]、観察研究 11 件を組み入れた[10–20)]。USPSTF で検討された報告以外に追加されたのは、2000 年に出版された和文の観察研究 2 件であった[10,11)]。各研究において CT 検診を 1 回以上受けた対象者は、1,264～26,022 人であった。スクリーニングの回数については、1-6 回であった。リファレンススタンダードは、対象者へのインタビュー、カルテとの照合、がん登録との照合であり、確認方法が不明なものも存在した。研究の概要を表 1 に示す。RCT において、要精検の基準は、直径をもとに設定されたもの(DANTE、DLCST、ITALUNG、LSS、LUSI、NLST)、体積をもとに設定されたもの(MILD、NELSON、UKLS)に大別されていた。

本邦で実施された研究はいずれも観察研究の 4 件であった。大畑らの報告では、人間ドックのオプションとして 3,577 人に LDCT 検診を行い、要精検が 55 人(1.5%)、肺がん発見は 6 人(0.17%)であったと報告している[11)]。鈴木らの報告では、肺がん検診において、1,132 人に CT 検診を実施し、要精検が 111 人(9.8%)、肺がん発見は 8 人(0.7%)であった[10)]。Toyoda らの報告では、7,190 人に LDCT 検診を実施し、喫煙等の高リスク者には、喀痰細胞診を併用した。肺がん発見は 40 人(0.6%) であった。喫煙者での感度は 84%、特異度は 92.4%であった[15)]。Tsushima らの報告では、2,486 人に LDCT1 次検診を実施した結果、肺がん検出の感度 87.5%、特異度 91.7%であった[17)]。

2) 研究の結果

6 件の RCT での感度は 59～95%であった。7 件の観察研究での感度は 87.7～100%であった。6 件の RCT での特異度は 26.4～99.2%、7 件の観察研究での特異度は 34.0～99.7%であった。9 件の RCT での陽性適中率は、3.3～43.5%、5 件の観察研究での陽性反応適中度 3.5～20.9%であった。6 件の RCT での陰性反応適中度は 97.7～99.9%、3 件の観察研究での陰性反応適中度は 99.2～100%であった (表 2A, B)。

HSROC モデルを用いた、RCT のメタアナリシスの結果を初回スクリーニングの精度について図 1 に、全期間の精度について図 2 に示す。1 回のスクリーニングよりも、複数年のスクリーニングで、HSROC カーブが改善する傾向を認めた。

表 1. 研究の概要

1. Study characteristics

Study Author, Year	Design	Number analysed	Nodule classification	Threshold	Reported screening method	Reference standard
DANTE Infante,2015	RCT	1,264	I-ELCAP	>5-mm average diameter	5 annual screens	Annual structuredmedical interview, death certificates, and hospital records and/or clinic records.
DLCST Pedersen,2009	RCT	2,052	DLCST	>15-mm maximum diameter or 5–15 mm with >25% volume increase on 3-month repeat	5 annual screens (4 reported)	National death registration, and national cancer registration
ITALUNG Lopes Pegna,2013	RCT	1,406	I-ELCAP	≥5-mm average diameter solid nodule, ≥10-mm GGN average diameter, any part-solid nodule	4 annual screens	Unclear
LSS Croswell,2010	RCT	1,586	NLST	≥3-mm maximum diameter T0, ≥4 mm maximum diameter for T1	2 annual screens	Medical records of the participants with the positive screening results
LUSI Becker,2015	RCT	2,028	I-ELCAP	≥5-mm average diameter	5 annual screens (4 completed)	Unclear
MILD Sverzellati,2016	RCT	1,152	Modified NELSON	Volume >250 mm^3 or 60–250 mm^3 with >25% volume increase on 3-month repeat	5 annual screens	Retrieved by certified medical records
MILD Sverzellati,2016	RCT	1,151	Modified NELSON	Volume >250 mm^3 or 60–250 mm^3 with >25% volume increase on 3-month repeat	3 biennial screens	Same as above
NELSON DeKoning,2020	RCT	6,583	NELSON	Volume >500 mm^3 or 50–500 mm^3 with VDT<400 d on 3-month repeat	4 rounds	National linkages
NLST Pinsky,2013	RCT	26,022	NLST	≥4-mm longest diameter	3 annual screens	Positive screens were tracked and negative screens were tracked yearly status update

UKLS Field,2016	RCT	1,994	Modified NELSON	Volume >500 mm^3 or 50–500 mm^3 with VDT<400 d on 3-month repeat	1 screen	Unclear
Crucitti,2015	Observational study	1,500	NCCN guideline 2015	>4 mm, avg max and min	1 scan	Unclear (single institution study)
Henschke, 2004	Observational study	2,968	I-ELCAP	≥5 mm, avg max and min	2 annual scans	To complete the identification of interim diagnoses, each participant was contacted after 1 year had lapsed since the last screening. If no contact could be made either directly orthrough relatives, the referring physician was contacted; all of this failing to provide the information, death records were consulted.
Henschke,2013	Observational study	21,136	I-ELCAP	≥5 mm, avg max and min	Annual scans; data is from baseline scans	Unclear
Toyoda,2008	Observational study	7,183		"Need for further clinical exam"	2 annual scans	Cancer Registry
Tsushima,2008	Observational study	2,486		Positive: >5 mm non-solid with unclear contours, >3 mm solid nodules without calcification, nodules with spiculation, nodules with lobulation and nodules with heterogeneous attenuation. Positive included nodules of any size that showed spiculation, lobulation or heterogeneous attenuation Semi-positive: <3 mm solid nodules, <5 mm non-solid or mixed solid nodules and focal non-solid nodules without distinct margins	Annual scans	Unclear

Tammemagi,2017	Observational study	2,537		≥1 mm	1 scan	Unclear
Swensen,2005	Observational study	1,520		NCN >4 mm, avg max and min	1 scan	contact with all participants at least two times per year (in person at the annual screening examination or by telephone if scanning was not performed and by mail 6 months after each screening examination Sources were patient records, radiology reports, death certificates, and surgical reports
Menezes,2010	Observational study	3,352	I-ELCAP	≥5 mm, avg max and min	6 annual screenings	Unclear (single institution study)
Veronesi,2008	Observational study	5,201		≥5 mm	1 scan	Unclear (single institution study)
Ohata, 2000	Observational study	3,577	日本肺癌学会肺癌検診写真判定	D,E 判定	1 scan	Unclear (single institution study)
Suzuki, 2000	Observational study	1,132	不明	不明	1 scan	Unclear (single institution study)

表 2A. 全追跡期間の検査精度

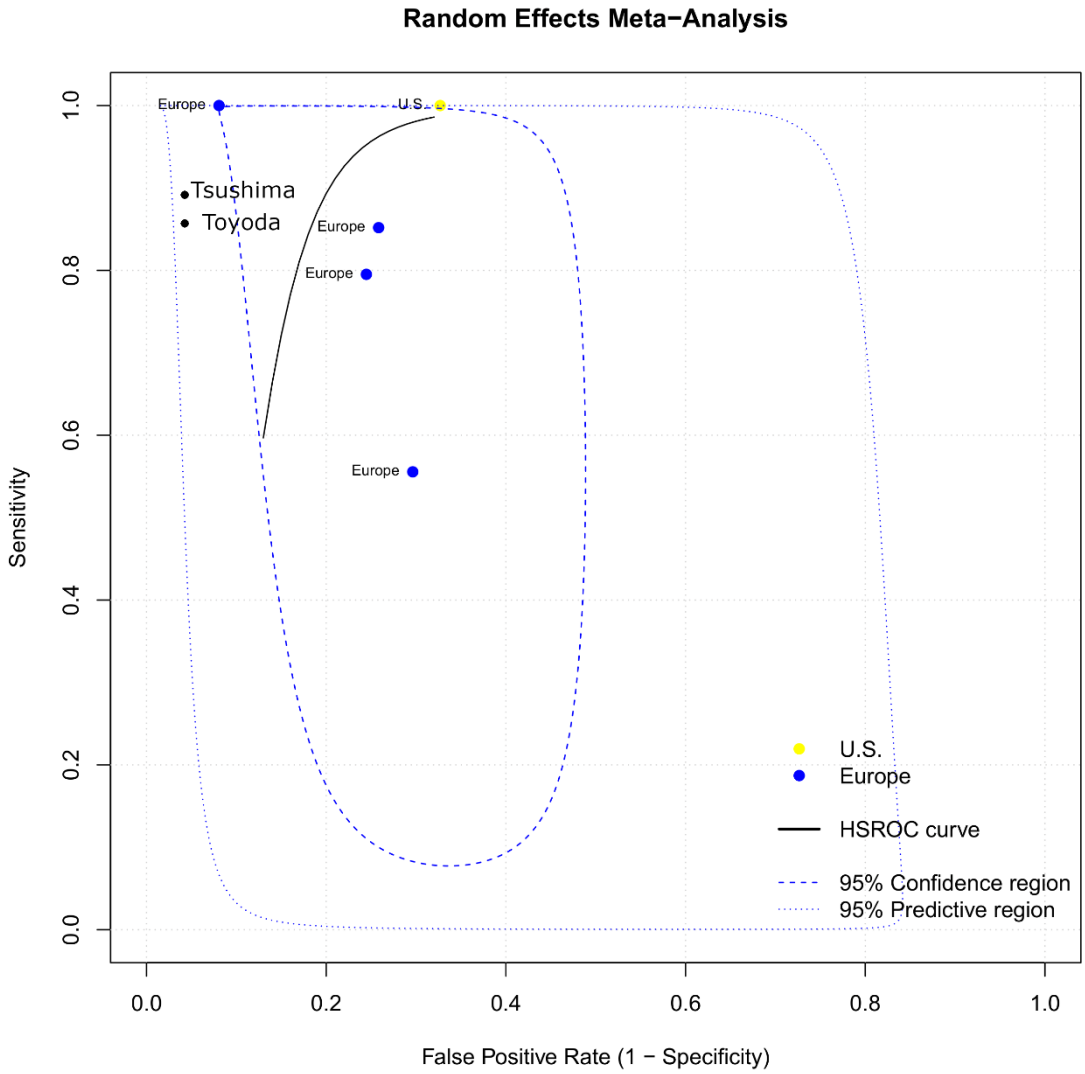
Trial Name Author, Year	研究デザイン	感度	特異度	陽性反応適中度	陰性反応適中度
DANTE Infante, 2015	RCT	79.50%	75.50%	18.60%	98.10%
DLCST Pedersen, 2009	RCT	NR	NR	9.50%	NR
ITALUNG Lopes Pegna, 2013	RCT	95.00%	26.40%	3.60%	99.40%
LSS Croswell, 2010	RCT	NR	NR	7.00%	NR
LUSI Becker, 2015	RCT	93.50%	62%	7.20%	99.70%
MILD Sverzellati, 2016	RCT	68.50%	99.20%	40.60%	99.70%
MILD Sverzellati, 2016	RCT	73.50%	99.20%	42.40%	99.80%
NELSON De Koning, 2020	RCT	59.00%	95.80%	43.5%§	97.70%
NLST Pinsky, 2013	RCT	93.10%	76.50%	3.30%	99.90%
UKLS Field, 2016	RCT	NR	NR	36.80%	NR
Crucitti, 2015	Observational study	NR	34.00%	4.60%	NR
Henschke, 2004	Observational study	97.00%	90.00%	Annual 11.0%	Annual 100%
Henschke, 2013	Observational study	NR	NR	3.50%	NR
Toyoda, 2008	Observational study	88.90%	92.60%	NR	NR
Tsushima, 2008	Observational study	100%	96.90%	9.90%	100%
Tammemagi, 2017	Observational study	92.70%	NR	NR	NR
Swensen, 2005	Observational study	95.50%	37.90%	5.80%	99.30%
Menezes, 2010	Observational study	87.70%	99.30%	NR	NR
Veronesi, 2008	Observational study	91.00%	99.70%	NR	NR

NR: not reported

表 2B. 初回スクリーニングの精度

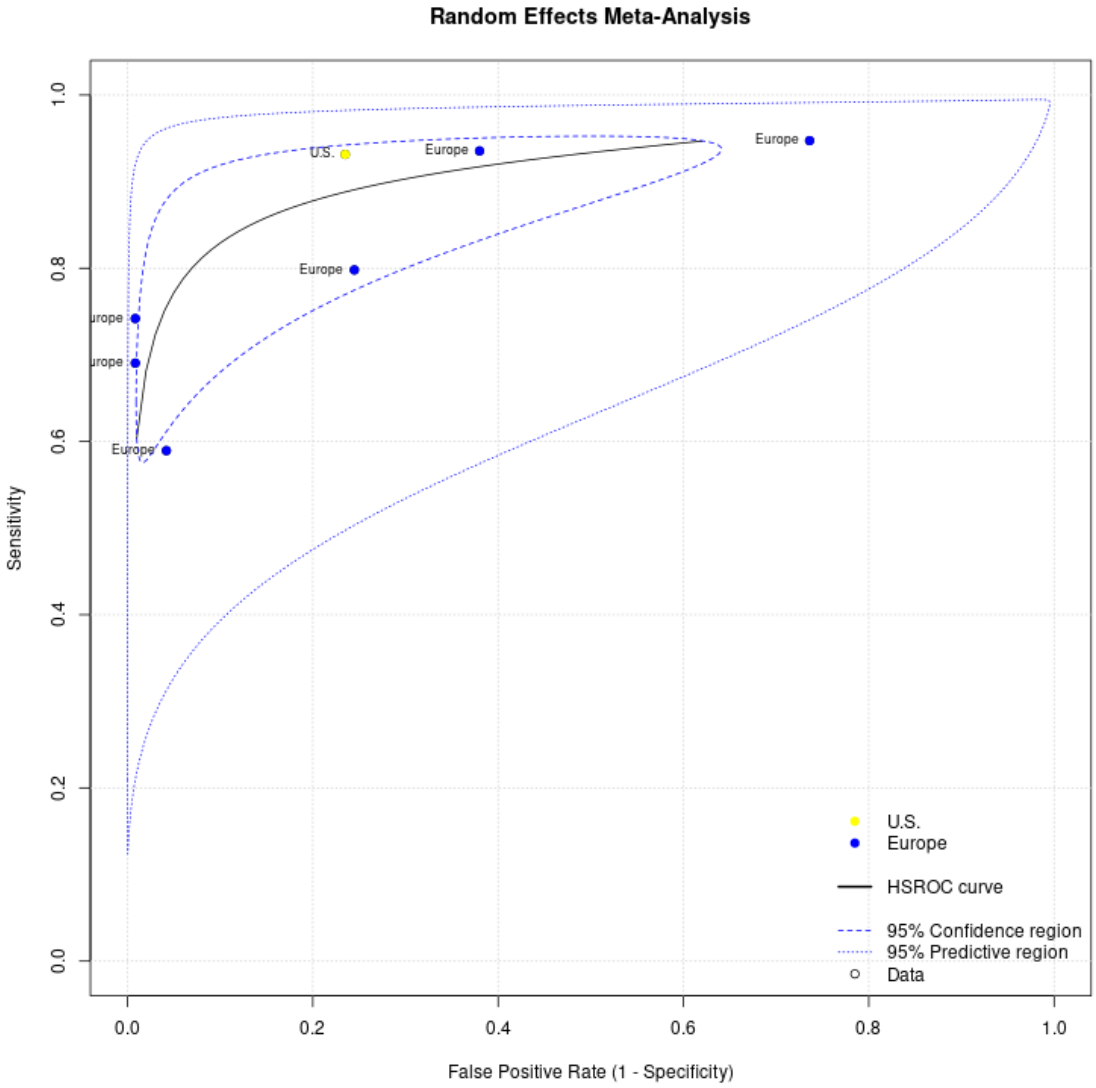
ID	研究デザイン	感度	特異度	陽性反応適中度	陰性反応適中度
DANTE Infante,2015	RCT	79.52%	75.53%	18.59%	98.13%
DLCST Pedersen,2009	RCT	100.00%	91.93%	11.72%	100.00%
ITALUNG Lopes Pegna,2013	RCT	55.56%	70.36%	4.69%	98.37%
LSS Croswell,2010	RCT	100.00%	67.31%	6.99%	100.00%
LUSI Becker,2015	RCT	85.19%	74.16%	4.26%	99.73%
Henschke, 2004	Observational study	97.47%	89.93%	20.92%	99.92%

図 1. Summary receiver operating characteristic (SROC) plot for the screening rounds in randomized controlled trials



Tsushima 2008, Toyoda 2008 are observational studies.

図 2. Summary receiver operating characteristic (SROC) plot for the overall rounds in randomized controlled trials



文献

1. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The danish randomized lung cancer ct screening trial- overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol [Internet]. 2009;4(5):608–14. [Available from: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f]
2. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. 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 [Internet]. 2015;10(6):890–6. [Available from: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000530]
3. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. J Thorac Oncol [Internet]. 2013;8(7):866–75. [Available from: http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f68d6]
4. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med [Internet]. 2010;152(8):505–12, W176-80. [Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007]
5. Infante M, Cavuto S, Lutman FR oman., Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. 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
6. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. 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
7. 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
8. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, Galeone C, Marchianò A, Sestini S, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. Eur Radiol [Internet]. 2016;26(11):3821–9. doi: 10.1007/s00330-016-4228-3. PMID: 26868497
9. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE, et al. 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
10. 鈴木隆一郎, 中山富雄, 楠洋子, 宝来威, 黒田知純, 菊井正紀, et al. 新肺がん検診シス

テム開発研究(第 4 報)-スクリーニングの実施-. 成人病. 2000;40(2):35–6.
11. 大畑正昭, 小山明, 大森一光, 細川芳文, 長坂不二夫, 池田茂人. ヘリカル CT 検診車による肺癌 1 次検診 3 年間の経験. 第 7 回胸部 CT 検診研究会原著論文集 1. 2000;2(8):55–8.
12. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, et al. 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 [Internet]. 2017;18(11):1523–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30597-1. PMID: 29055736
13. Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, McCauley D, et al. CT screening for lung cancer: Assessing a regimen's diagnostic performance. Clin Imaging. 2004;28(5):317–21. doi: 10.1016/j.clinimag.2004.05.001. PMID: 15471661
14. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer : five-year prospective. Cancer. 2005;259–65. doi: 10.1148/radiol.2351041662. PMID: 15695622
15. 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
16. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. 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
17. 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
18. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, et al. 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
19. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer. Ann Intern Med. 2013;158(4):246–52. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00004. PMID: 23420233
20. 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 [Internet]. 2015;70(6):393–9. [Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700151] PMID: 25700151

参考文献

1. 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. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Mar. Report No.: 20-05266-EF-1. PMID: 33750087
2. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence Screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med [Internet]. 2013;369(10):920–31. [Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1208962] PMID: 24004119
3. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers J-WJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol [Internet]. 2014;15(12):1342–50. [Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514703870]

4. CQ3. 不利益：偽陽性率・要精検率

低線量 CT 検診の診断基準には、NLST、I-ELCAP、LUNG-RADS など主として米国で開発された腫瘍径を主体とした基準のほかに、NELSON などヨーロッパを主体としたボリュームを用いる基準、さらに結節の性状を考慮した基準などがあり[参 1,1-4)]、必ずしも統一されていない。また、同一基準を用いた場合であっても、診断基準の定着や読影技術の習熟度などにより要精検率や施設間のばらつきが認められる。さらに、精密検査の方法は統一されておらず、精検あるいは経過観察により診断を確定している。正確には偽陽性率の確定には一定期間のフォローアップが必要であるが、代替指標として要精検率を用いることもある。一方、USPSTF では、低線量 CT 検診の偽陽性率を総受診者に占める偽陽性者の割合と定義している[6)]。

1） 米国の研究

米国の診断基準は非石灰化結節の腫瘍径を主体とし、結節の性状を考慮する場合もある(**表 1**)[1-5)]。LUNG-RADS は腫瘍径だけではなく、ボリューム換算値も提示しており、質的診断を含め 5 段階の分類を行っている。初期研究の要精検率は 20%以上であり、Fleischner Society Guidelines に基づいた Veterans Health Administrations の研究は 59.7%となっている[3)]。LUNG-RADS に基づく研究間でも基準に差があり要精検率は異なるが、直近の研究の要精検率は 13.9%である[5)]。

2 ラウンドの要精検率を比較した研究では、初回に比べ 2 ラウンドでは肺がん発見率とともに要精検率も低下していた(**表 2**)[6-7)]。Regis らは、LUNG-RADS に基づき 4 ラウンドの結果を報告している[6)]。初回に比べ 2 ラウンドでは、がん発見率・要精検率ともに減少したが、以降は大きな変動は見られなかった。

2） 欧州の研究

欧州からの報告は主としてランダム化比較対照試験であり、診断基準には大きさによるものとボリュームが考慮されている。NLST も含め、ランダム化比較対照試験の診断基準と偽陽性率・要精検率を**表 3** に示した[8-17)]。DLCST では、大きさ 5mm 以上の結節を要精検としており、要精検率はベースラインでは 8.7%、2 ラウンドから 4 ラウンドまでは 2〜3%に留まっている。USPSTF の定義では、偽陽性率はベースライン 7.9%、2 ラウンドから 4 ラウンドまでは 1〜2%であった。ボリュームベースの診断基準である他のランダム化比較試験では、LUSI[11)]、 NELSON[13,14)]、 MILD[12)]、 UKLS[17)]である。LUSI では要精検率の初回 22.2%から、2 ラウンド以降は 5〜6%であり、偽陽性率も同様に初回 21.1%と高いが、2 ラウンド以降は 3〜6%であった[11)]。NELSON では要精検率の初回 22.2%から、2・3 ラウンドは 6%前後であり、最終ラウンドは 2%まで減少した[13,14)]。偽陽性率も同様に初回 18.8%と高いが、

2 ラウンド以降は同様に減少している。UKLS の要精検率は 5.8%　(114/1952)、偽陽性率は 3.7%　(72/1952)であった[17]。MILD は 1 年間隔と 2 年間隔を比較した研究であり、2 年間隔の要精検率はやや高いが大差なく、2 ラウンド以降は 2 年間隔で要精検率はやや高いものの、2-4%で推移していた[12]。

米国の研究も含め、ランダム化比較対照試験の 2 次解析論文における初回スクリーニングの結果について、ランダム効果モデルを用いてメタアナリシスした結果、偽陽性の割合は 0.19（95%CI: 0.14-0.24）であった (図 1)。特に腫瘍径を要精検の判断基準に用いた場合にカットオフのばらつきから偽陽性率の異質性が高い傾向を認めた。

3) アジアの研究

中国からランダム化比較試験 1 件[18]の報告があるが、そのほかは主として日本からの報告に限定される **(表 4)**[18-27]。診断基準がわが国と中国・韓国[25,26]では異なるが、結節のボリュームは考慮されていない。中国や韓国の研究は米国の基準を用いており、特に中国研究での要精検率は比較的高い。

一方、国内研究は要精検となる結節径が比較的大きく、性状も考慮しており、CT 検診導入期には約 12%であったが、以降は 10%以内に留まっている[19-24]。国内研究は米国・欧州とは異なり、一般集団を対象としていることから、肺がん罹患率も低いが、日本肺癌学会の診断基準により、他国に比べ要精検率は低値であった。国内研究ではベースラインは 5-12%で、2 ラウンドでは 10%以下に減少した。

文献

1. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. PMID: 21714641
2. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP; International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(4):246-52. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00004. PMID: 23420233
3. 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
4. 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

5. 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 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Report No.: 20-05266-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. PMID: 33750087
6. Regis SM, Kitts AB, McKee AB, Rieger-Christ K, Sands J, Afnan J, McKee BJ. Outcomes of positive and suspicious findings in clinical CT lung cancer screening and the road ahead. Ann Am Thorac Soc. 2021 Nov 24. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-733OC. PMID: 34818144
7. International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006;355(17):1763-71. doi: 10.1056/NEJMoa060476. PMID: 17065637
8. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, Thorsen H, Brodersen J, Skov BG, Døssing 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
9. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach SK, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen 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
10. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P, Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. 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
11. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazaite DE, Puderbach M, Wielpütz 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
12. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, Galeone C, Marchianò A, Sestini S, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. Eur Radiol [Internet]. 2016;26(11):3821–9. Available from:

http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4228-3

13. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, van Iersel CA, van den Bergh KAM, van 't Westeinde S, van der Aalst C, Thunnissen E, Xu DM, Wang Y, Zhao Y, Gietema HA, de Hoop BJ, Groen HJM, de Bock GH, van Ooijen P, Weenink C, Verschakelen J, Lammers JWJ, 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
14. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, 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
15. National Lung Screening Trial Research Team; 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
16. Pinsky PF, Nath PH, Gierada DS, Sonavane S, Szabo E. Short- and long-term lung cancer risk associated with noncalcified nodules observed on low-dose CT. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7(12):1179-85. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0438. PMID: 24755313
17. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McRonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MK, Rintoul RC, Screaton 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
18. Liu X, Liang M, Wang Y, Chen K, Chen X, Qin P, He J, Yi X. The outcome differences of CT screening for lung cancer pre and post following an algorithm in Zhuhai, China. Lung Cancer. 2011;73(2):230-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.11.012. PMID: 21168238
19. 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
20. 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

21. 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
22. Sakai H, Sone S, Kitahara M, Koyama S, Horie S, Isomura T, Shibata A, Fujinaga Y, Momose M, Kaneko T, Kawakami S, Minamisawa Y, Tamaki T, Wada I, Tsutsumi T, Maruyama K. CT screening for lung cancer: the latest results of 5-year study in Nagano Prefecture, Japan. J Thorac CT Screen 2007;14:75-83.
23. 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
24. 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
25. Yang W, Qian F, Teng J, Wang H, Manegold C, Pilz LR, Voigt W, Zhang Y, Ye J, Chen Q, Han B, Written on behalf of the AME Thoracic Surgery Collaborative Group. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of the baseline screening. Lung Cancer. 2018;117:20-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.003. PMID: 29496251
26. Lee J, Lim J, Kim Y, Kim HY, Goo JM, Lee CT, Jang SH, Lee WC, Lee CW, An JY, Ko KD, Lee MK, Choi KS, Park B, Lee DH. Development of protocol for Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS) to evaluate effectiveness and feasibility to implement national cancer screening program. Cancer Res Treat. 2019;51(4):1285-94. doi: 10.4143/crt.2018.464. PMID: 30776882
27. Kumar V, Becker K, Zheng HX, Huang Y, Xu Y. The performance of NLST screening criteria in Asian lung cancer patients. BMC Cancer. 2015;15:916. doi: 10.1186/s12885-015-1922-5. PMID: 26582178

参考文献

1. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152(8):505-12, W176-80. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007. PMID: 20404381

図 1. 低線量 CT 検診偽陽性率のメタアナリシス

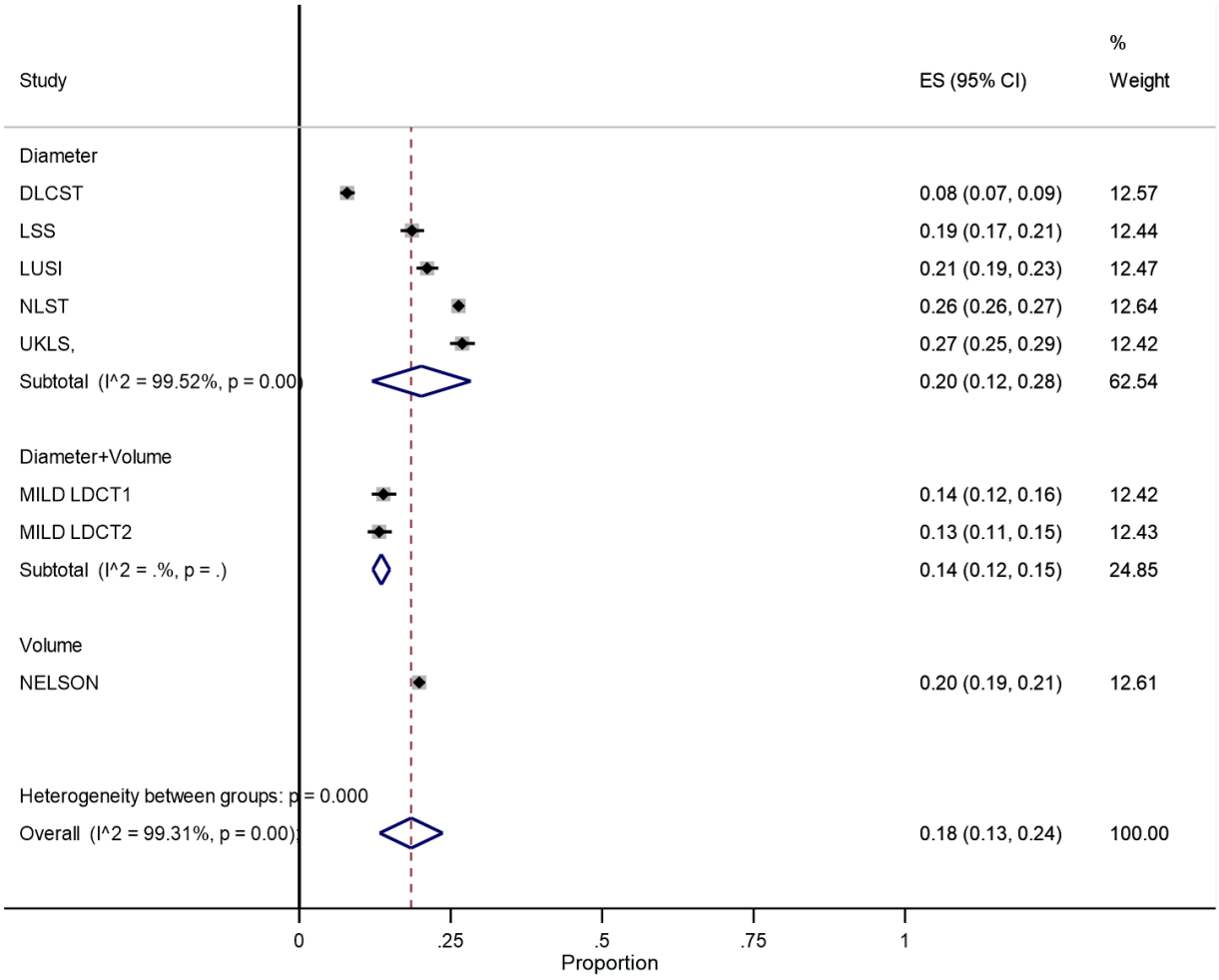


表 1. 米国における要精検診断基準と要精検率

Study	著者	対象数	要精検率 (%)	要精検の診断基準			
				大きさ	Volume	性状	その他
LSS	Croswell, 2010	3318	21%	R1： ›3mm R2： ›4mm	なし	非石灰化結節	Spiculated noncalitified nodules; focal parenchymal opacication; endobronchial lesions; hlaer, mediastinal, bont or pleural measses
NLST	The National Lung Screening Trial Researach Team, 2011	26309 24715 24102	RI:27.3% R2:27.9% R3* 16.8%	›4mm	なし	非石灰化結節・腫瘤	リンパ節腫脹 滲出
I-ELCAP	Henschke, 2013	21131	16.1%	›5mm	なし	実質性（一部も含む）非石灰化結節	
Flieischmer Society Guideliens	Kinisinger, 2017	2106	59.7%	≧5mm	なし	any nodules	nodules to be new or growing small nodules withsuspicious features
Lung-RADS	Mckee, 2013	500	25.0%	›5mm	なし	Solid nodules 4-8 mm or ground glass nodules > 5 mm next LDCT Stable nodules without documented 2 years of stability Probable infection/inflammation	
Lung-RADS	Regis, 2021	4301	13.90%	≧6mm	あり	Solid nodule(s): ≥ 6 to < 8 mm (≥ 113 to < 268 mm3) at baseline OR new 4 mm to < 6 mm (34 to < 113 mm3) Part solid nodule(s) ≥ 6 mm total diameter (≥ 113 mm3) with solid component < 6 mm (< 113 mm3) OR new < 6 mm total diameter (< 113 mm3) Non solid nodule(s) (GGN) ≥ 30 mm (≥ 14137 mm3) on baseline CT or new	

表 2. 米国研究ラウンド別がん発見率・要精検率の比較

Author, year	Interpretation standard (Positive results)	Subjects	Screening interval	baseline screening					Repeat screening				
				No of participants	No of positive results	(%)	No. of cancer	(%)	No of participants	No of positive results	(%)	No. of cancer	(%)
IELCAP, 2006	solid nodules ≧5 mm non-solid nodules ≧8 mm	General population ≧40 years cigarette smoking secondhand smoke occupational exporsure	1 year	31567	4186	13.3	405	1.28	27456	1460	5.3	74	0.26
Regis, 2021	Lung-LADS	Not sepcified	1 year	4701	653	13.9	85	2.00	2682	185	6.9	37	1.4

表 3. RCT における偽陽性率・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]	Netherlands 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 4. アジア研究の要精検

Author, year	Project	Interpretation standard (Positive results)	Subjects	Screening interval	baseline screening					Repeat screening				
					No of participants	No of positive results	(%)	No. of cancer	(%)	No of participants	No of positive results	(%)	No. of cancer	(%)
Sone, 2001	Nagano	Ed: non-cancerous but suspicious lung lesion E: suspicion of lung cancer F: small lung nodule (<3 mm in diameter) D: non-cancerous lung lesion	General population ≧40 years	1 year	5483	676	12.3	23	0.42	4425/3878	273/236	6.2/6.1	27/10	0.61/0.25
Sobue, 2002	Anti-Lung Cancer Association (Tokyo)	Japan Lung Cancer Society positive: cases D or E A: Inadequte image B: normal C: scar lesion caused by a previous inflammatory episode D: benign tumor or an active inflammatory disease E: suspected lung cancer	General population ≧40 years smoker	6 months	1611 (M 1415/F 196)	186	11.5	14	0.87	7891	721	9.1	22	0.28
Nawa, 2005	Hitachi	Non-calcificated solitary pulmonary nodules≧8 mm	General population Hitachi employee 50-69 years	1 year	7956 (M 6319/F 1637)	541	6.8	36	0.44	5568 (M 4257/F 1311)	148	2.7	4	0.07
酒井, 2007	長野	E: 肺がん疑い Ed: 肺がんを否定できない F: 3mm以下結節で3か月後再検 D2: 肺の炎症	General population ≧40 years	1 year			5.2					3.1		
Tsushima, 2008	Azumi	Positive: >5 mm non-solid with unclear contours, >3 mm solid nodules without calcification, nodules with spiculation, nodules with lobulation and nodules with heterogeneous attenuation. Positive included nodules of any size that showed spiculation, lobulation or heterogeneous attenuation Semi-positive: <3 mm solid nodules, <5 mm non-solid or mixed solid nodules and focal non-solid nodules without distinct margins			2486	183	7.4	7	0.28					
Toyoda, 2008	Osaka	Japan Lung Cancer Society	General population ≧40 years	1 year	4688	451	9.6	35	0.68	2494	115	4.6	10	0.32
Liu, 2011	China_ELCAP	~2002: morphological characteristics 2002~: LungCare (semi-automatic volumetric software)	General population ≧40 years	baseline	3348 3582	188 693	5.6% 19.3%	5 32	0.15% 0.89%	- -	- -	- -	- -	- -
Yang, 2018	AME (RCT)	≧4mm(non-carcfied nodules)	45-70 years, asymptomatic any risk factor (current/former smoeker, cancer history, occupatinal exposure/ passive smoking/cooking)	baseline	3512	804	22.9%	51	1.45%	-	-	-	-	-
Lee, 2019	South Korea	Lung-RADS	55-74 years Cuurent smoker/ former smoker	baseline	256	19	7.4%	-	-	-	-	-	-	-

5. CQ3_2. 過剰診断

1. 定義

がん検診における過剰診断については、生命予後に影響しないがんの発見という基本概念は一致しているが、定義や算出方法は必ずしも一律ではない。IARC Handbooks では、がん検診を行うことで生命予後に影響のないがんを発見することと定義している[参 1)]。Independent UK Panel on Breast Cancer Screening では、死亡に至るまでの間に臨床的に症状を呈することのないがんが、検診により診断されることと定義している[参 2)]。同レポートでは、過剰診断の推計に影響する要因として、研究デザイン、追跡期間、年齢、対象(全対象者、検診受診者)を挙げている。過剰診断の推計はランダム化比較対照試験と観察研究によるが、同等の背景要因を持つ対照群との比較可能なランダム化比較対照試験が望ましいとしている。過剰診断算出では共通して、分子は対照群に比し介入群で過剰に発見されたがんである。分母は追跡期間に介入群で発見された全がんを用い、その割合(%)を示す。追跡期間を検診提供期間内とするか、検診提供中止後の追跡期間までを含めるかにより過剰診断の推計値は異なる。同レポートでは、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 perspective)、検診期間を超えた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 perspective)の過剰診断推計方法と定義している。検診期間内の発見がんを分母とする場合には過剰診断が過大評価される一方で、長すぎる追跡は過小評価の原因となる[参 3)]。従って、検診提供終了後追跡する場合には、検診終了後にリードタイムを追加した追跡期間が望ましいとしている。リードタイムの推計はランダム化比較対照試験データを用いたモデル推計が行われている。NLST に基づくリードタイムは 9 年間と推計している[参 4)]。一方、LUSI のデータに基づく平均滞在時間(mean preclinical sojourn time)は 5.38 年とし、組織別に異なり、BAC では 8.77 年と推計している [1)]。

低線量 CT 検診による発見がんのうち 25%が進展の緩やかながんであることが報告されており[参 5)]、その多くは生命予後の良い粘液非産生性腺がん(BAC: bronchial alveolar cell carcinoma)である[参 6)]。低線量 CT 検診の過剰診断の多くは BAC と考えられている [1-3)]。

2. 過剰診断の推計

1) ランダム化比較対照試験

低線量 CT 検診ではランダム化比較対照試験をベースとし過剰診断の推計には、分母を介入群の検診発見がんとした excess incidence method が用いられている(**表 1**) [1-10)] 過剰診断の割合は追跡期間により異なるが、10 年以内の追跡では 10-20%であった。長期追跡を行っている NLST では、検診提供終了後の追跡期間の延長に伴い、過剰診断の割合は減少している。

オランダとベルギーで行われた NELSON 研究では、追跡期間 10 年間(検診終了後 4.5 年)で介入群 6,581 人から 344 人、対照群 6,612 人から 304 人の肺がん罹患があり、同時点の過剰診断は 19.7%であった(95%CI: -5.2-41.6) [4)]。さらに追跡期間を 1 年延長すると、過剰診断

は 8.9%に減少した(95%CI: -18.2-32.4)。

イタリアで行われたランダム化比較試験 ITALUNG は 1,613 人に低線量 CT 検診を行い、通常医療の 1,593 人と比較検討している[5]。介入群には 4 年間 4 回の低線量 CT が提供され、検診終了後も含めて 8.5 年(中央値)の追跡している。追跡期間中、介入群 71 人、対照群 67 人の肺がんが発見された。検診期間内には介入群の肺がん累積罹患数は対照群に比べ 55%超過していたが、検診終了後には 45%に減少している。本研究の過剰診断推計について USPSTF は追跡期間が不適切であり信頼性が低いとしている[参 7]。しかし、さらに追跡期間を延長し 11.3 年まで追跡した結果でも介入群と対照群の肺がん罹患率を比較したが有意差はなかった(RR=0.89, 95%CI:0.67-1.18)。初回検討では検診提供終了後 4.5 年と追跡期間が短かったが最新報告でさらに 3 年延長しても結果は変わらなかった[6]。同じくイタリアで行われた DANTE 研究では 5 年間 5 回の低線量 CT 検診を含め 8.35 年の追跡期間で 30.76%の過剰診断を認めた[7]。

デンマークで行われた DLCST は介入群に 5 年間 5 回の低線量 CT 検診を行っており、10 年間の追跡を行った結果、介入群で 96 人、対照群で 53 人の肺がんを認め、過剰診断 67.2%(95%CI: 37.1-95.4%)と推計している[8]。過剰診断の割合が高い理由として割付が適切ではなく介入群にリスクが高い人が含まれている可能性があり、さらに検診終了後の追跡期間が不十分なため過大評価されたとの指摘もある[11]。

ドイツで行われた LUSI では、5 年間 5 回の低線量 CT 検診を含む 9.77 年(検診終了後 5.73 年)の追跡により、介入群 2,029 人から 90 人、対照群 2,023 人から 74 人の肺がん罹患を認め、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[1]。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 3 ラウンドの低線量 CT 検診を逐年群 1,190 人、隔年群 1,186 人に提供し 10 年間の追跡を行ったところ、対照群に比べ 5%の過剰診断を認めた[9]。追跡期間は検診終了後の追跡期間とは異なることから、過剰診断の推計には逐年群には十分だが隔年群では十分ではない。

UKLS は他のランダム化比較対照試験とは異なり、問診票によりハイリスクグループを集約し、1 回の低線量 CT 検診を提供する研究デザインである[10]。7.3 年間(中央値)の追跡により介入群 2,028 人から 86 人、対照群 2,027 人から 75 人の肺がん罹患を確認し、15%の過剰診断を認めた。

欧州で行われた 5 件のランダム化比較対照試験(DLCST、 ITALUNG、 LUSI、 MILD、 NELSON)のメタアナリシスでは、8,156 人を対象としており、過剰診断は 49%(95%CI: 11-87)と報告されている[12]。一方、Passiglia ら[13]は上記 5 件と NLST をあわせての過剰診断は 30%(95%CI: 6-55)、ヨーロッパ研究に限定した場合は 38%(95%CI: 14-63)と報告している。ただし、個別の研究では対象者の条件や追跡期間も異なっている。

2) 米国の研究：モデル評価

NLST をベースとした検討とモデル評価により過剰診断が推計されている(**表 2**)。NLST ベースの比較は胸部 X 線が比較対照だが、モデルではスクリーニングを行わない場合も比較対照として検討されている。

NLST の追跡期間が 6.37 年の結果に基づくと、胸部 X 線と比較した全肺がんの過剰診断の割合は個人ベースでは 18.5%、集団ベースでは 11.0%であった [2)]。BAC に限定した場合には、個人ベース 78.9%、集団ベース 67.6%であった。追跡期間を 11.3 年に延長した場合、全肺がんの過剰診断の割合は個人ベースでは 3.1%、BAC では 78.9%と変化がなかった [3)]。NLST に基づくモデル解析では、BAC を除く非小細胞がんが 3.6 年に対して、BAC の滞在時間は 32.1 年と著しく長いことが予測された [2)]。追跡期間を 7 年から生涯に延長した場合、組織型にかかわらず過剰診断の割合は減少した。

過剰診断算出は cumulative-excess incidence 法が一般的だが、一般集団を対象とした検診受診が継続している場合には追跡終了時点で新たな検診参加者が加わることによる過大評価を招く可能性があることから annual-excess incidence 法が望ましいとされている[参 8,9)]。Blom は米国においては肺がん検診が継続的に行われている仮定で、cumulative-excess incidence 法、annual-excess incidence 法、MISCAN モデルを用いて過剰診断を推計した [14)]。cumulative-excess incidence 法では、出生年の早い集団ほど過剰診断の割合が高く、個人ベースの視点では 1950 年代出生コホートの過剰診断は 10.5%、1990 年代出生コホートでは 5.9%であった。一方、集団ベースでは 1950 年代出生コホートの過剰診断は 2.3%、1990 年代出生コホートでは 0.4%であった。annual-excess incidence 法では 2018 年の検診導入時には検診発見がんは増加するが、2029 年から 2040 年の過剰診断は 0 であった。MICAN モデルの 2018 年から 2040 年の過剰診断の推計は個人ベースでは 7.1%から 9.5%で推移するが、集団ベースでは 3.7%から 1.4%に減少した。

3) アジアの研究：観察研究

国内からは観察研究による報告があるが、過剰診断の定義や算出方法はランダム化比較対照試験に基づく研究とは異なる。

国立がん研究センターの低線量 CT 検診では、期待発見数と実測発見数は男性 1.29 倍、女性 7.56 倍であった [15)]。両者の差分を過剰診断と仮定すると、その割合は 56.3%であった。一方、Sone らが検診機関で 5,480 人を対象とした低線量 CT 検診では、45 人は肺がんが発見された。このうち、当時の平均寿命を超えて生存した 6 人を過剰診断と仮定するとその割合は 13.3%であった [16)]。

台湾では 2000 年以降に女性を対象とした低線量 CT 検診が増加し、それに伴い 2004 年から 2018 年で早期肺がん罹患率は 6 倍に増加したが、進行がん罹患率、肺がん死亡率には変化が見られなかった [17)]。主たる対象である台湾女性の喫煙率は 5%以下であり、早期がんの大半は過剰診断と考えられる。同様に、女性において進行がん罹患率低下を伴わない早期が

ん罹患率の増加が韓国や中国からも報告されている[18,19]。

わが国で継続的に検診が行われてきた低線量 CT の研究から、検診検出がんのうち BAC の占める割合を過剰診断と仮定し比較した（**表 3**）[16,20-22]。東京から肺がんをなくす会の研究は喫煙者対象だが、他の研究の対象者には非喫煙者も含まれている。BAC を過剰診断と仮定した場合、過剰診断の割合は 13～38%と研究間でかなりばらつきがみられる。国立がん研究センターの研究では、非喫煙者における過剰診断は 26%と喫煙者の 2 倍であった[22]。さらに、組織科学的に BAC と診断された者に限定せず、NLST の定義[23]を参照し CT 所見 part-solid/pure GGN 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[16,22]。

文献

1. Maldonado SG, 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
2. Patz Jr EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, Chiles C, Black WC, Aberle DR, NLST Overdiagnosis Manuscript Writing Team. 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
3. National Lung Screening Trial Research Team (2019). 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
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Haaf KT, 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
5. Paci E, Puliti D, Pegna AL, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M, the ITALUNG Working Group. 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. Paci E, Puliti D, Carozzi FM, Carrozzi L, Falaschi F, Pegna AL, Mascalchi M, Picozzi G, Pistelli F, Zappa M, ITALUNG Working Group. 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

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, DANTE Study Group. 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. 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
9. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchianò A. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1162-9. doi: 10.1093/annonc/mdz117. PMID: 30937431
10. 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, McRonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MKB, Rassl 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
11. 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, Tønnesen 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
12. 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
13. 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
14. Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Trends in lung cancer risk and screening eligibility affect overdiagnosis estimates. Lung Cancer. 2020;139:200-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.024. PMID: 31816564

15. 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
16. 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
17. Gao W, JAMA Intern Med 2022; Gao W, Wen CP, Wu A, Welch HG. Association of Computed Tomographic Screening Promotion With Lung Cancer Overdiagnosis Among Asian Women.JAMA Intern Med. 2022;182(3):283-290. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7769. PMID: 35040922
18. Goo JM, Jung KW, Kim HY, Kim Y. Potential overdiagnosis with CT lung cancer screening in Taiwanese female: status in South Korea. Korean J Radiol. 2022;23(6):571-3. doi: 10.3348/kjr.2022.0190.PMID: 35617992
19. Wang M, Lin S, He N, Yang C, Zhang R, Liu X, Suo C, Lin T, Chen H, Xu W. The introduction of Low-Dose CT imaging and lung cancer overdiagnosis in Chinese women. Chest. 2023;163(1):239-50. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.2207.PMID: 35998705
20. Nawa T, Chest 2002;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
21. Seki N, Lung cancer 2009;Nobuhiko 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
22. Kakinuma R, Transl Lung Cancer Res 2020;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
23. NLST team, NEJM 2013; National Lung Screening Trial Research Team, 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: 2369751

參考文獻

1. International Agency for Research on Cancer World Health Organization. IARC Handbooks of Cancer Prevention. France: IARCPress
2. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer. 2013;108(11):2205-40. doi: 10.1038/bjc.2013.177. PMID: 23744281
3. 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
4. Haaf KT, 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
5. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, Spaggiari L. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;157(11):776-84. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00005. PMID: 23208167
6. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JHM, 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, Yankelewitz 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
7. Agendy for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. Screening for lung cancer with Low-Dose Computed Tomography: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US)
8. Gulati R, Feuer EJ, Etzioni R. Conditions for valid empirical estimates of cancer overdiagnosis in randomized trials and population studies. Am J Epidemiol. 2016;184(2):140-7. doi: 10.1093/aje/kwv342. PMID: 27358266
9. Etzioni R, Gulati R. Recognizing the limitations of cancer overdiagnosis studies: a first step towards overcoming them. J Natl Cancer Inst. 2015;108(3):djv345. doi: 10.1093/jnci/djv345. PMID: 26582245

表 1. 追跡期間別過剰診断の推計

Authors	Study	LDCT	対象数		総追跡期間	検診終了後の追跡期間	Overdiagnosis(%)	
			介入群	対照群			population	individual
Patz, 2014	NLST	3 screening/ 3 years	26,722	26,730	6.41 年(中央値)	3.41 年	11.0 (3.2-18.2)	18.5 (5.4-30.6)
NLST team, 2019					11.3 年	8.3 年	1.8	3.1
deKoning, 2020	NELSON	4 screening/ 4 years	6,581	6,612	10 年	4.5 年	19.7(-5.2-41.6)	-
deKoning, 2020					11 年	5.5 年	8.9(-18.2-32.4)	-
Paci, Thorax 2017	ITALUNG	4 screening/ 4 years	1,613	1,593	8.5 年(中央値)	4.5 年	0	0
Paci, J Med Screen 2021					11.3 年	7.3 年	0	0
Infante, 2015	DANTE	3 screening/ 3 years	1,300	1,232	8.35 年	5.35 年	30.76%	-
Heleno, JAMA 2018	DLCST	5 screening/ 5 years	2,052	2,052	10 年間	5 年	67.2(37.1－95.4)	-
Maldonado, IJC 2020	LUSI	5 screening/ 5 years	2,029	2,023	9.77 年	5.73 年	17.8(-7.4-44.7)	25.4(11.3-64.3)
Pastorino, 2019	MILD	5 screening/ 5 years	2,376	1,723	10 年間	5 年	5	-
Field, 2021	UKLS	1 screening	2,028	2,027	7.3 年(中央値)	7.3 年	15	-

表 2. 過剰診断の推計(米国研究)

Author year	Study design	Calculation of overdignosis	Comparator	Histology	Screening frequency/years	Follow-up	Perspective	No of LC diaganosis screening phase/follow-up	Excess LC	Overdiagnosis (%) (95%CI)
Patz, 2014[3]	RCT (NLST)	cumulative excess-incidence	CXR	All	3 screening/ 3 years	6.41 years(mean)	population	1089	120	11.0 (3.2-18.2)
				All NSCLC				926	133	14.4(6.1-21.8)
				NSCLC excluding BAC				815	58	7.1(-2.3-15.6)
				BAC				111	75	67.6 (53.5-78.5)
				All			individual	649	120	18.5 (5.4-30.6)
				All NSCLC				591	133	22.5 (9.7-34.3)
				NSCLC excluding BAC				496	58	11.7 (-3.7-25.6)
				BAC				95	75	78.9 (62.2-93.5)
NLST team, 2019[4]	RCT (NLST)	cumulative excess-incidence	CXR	All	3 screening/ 3 years	11.3 years	population	1089	20	1.8
				BAC				111	75	67.6 (53.5-78.5)
			CXR	All			individual	649	20	3.1
				BAC				95	75	67.6 (53.5-78.5)
Patz, 2014[3]	Model	cumulative excess-incidence	CXR	All NSCLC	3 screening/ 3 years	10 years	population			19 (16-23)
				NSCLC excluding BAC						9 (6-12)
				BAC						71 (52-83)
			No screening	All NSCLC						31 (27-34)
				NSCLC excluding						21(16-25)

				BAC				
				BAC				85 (69-93)
Patz, 2014[3)]	Model	cumulative excess-incidence	CXR	All	3 screening/ 3 years	life-time	population	9 (5-13)
				NSCLC				
				NSCLC excluding BAC				1.2 (0.7-1.7)
				BAC				41 (28-62)
			No screening	All				11 (7-15)
				NSCLC				
				NSCLC excluding BAC				2.6(2.0-3.3)
				BAC				49 (34-71)
Blom, 2020[15)]	Model	cumulative excess-incidence	No screening	All	continuous screening	life-time	population	2.3%(1950 birth cohort)
								0.4%(1990 birth cohort)
							individual	10.5%(1950 birth cohort)
								5.9%(1990 birth cohort)
		annual excess-incidence					population	0
							individual	0
		Micro simulation					population	3.7-1.4%(2018-2040)
							individual	7.1-9.5%(2018-2040)

表 3. 過剰診断の推計(国内研究)

Author, year	Location	Target age	No of participants	Male/ Female	Smoker	Screening frequency	prevalence/incidence	No. of LC diagnosis	(%)	Overdiagnosis (BAC)	(%)	Overdiagnosis (pure GGN/partsolid/non-solid)	(%)
Nakagawa, 2002	Hitachi	50 代メイン	7,956	M6,319/ 1,637	Smoker or ex-smoker 62.1%	annual	prevalence	37	0.5%	13	35.1%	-	-
			5,568	M4,257/ F1,311			incidence	4	0.1%	0	0.0%		
			13,524	M10,576/ F2,948			mix	41	0.3%	13	31.7%		
Sone, 2007	Nagano	40-74	5,480	M2,969/ F2,511	Smoker 2,047 (37.4%) ex-smoker 393 (7.2%) non-smoker 3,040 (55.4%)	annual	mix	57	1.0%	21	36.8%	34	59.6 %
Seki, 2010	Tokyo	63±11	2,120	M87%	83%	biannual	prevalence	19	0.9%	6	31.6%	-	-
		64±11	1,877	M88%	84%		incidence	57	3.0%	22	38.6%		
			3,997				mix	76	1.9%	28	36.8%		
Kakinuma, 2020	Tokyo	≧40	6,021	M2,146/ F3,875	Never-smoker	Annual	mix	77	1.3%	20	26.0%	53	68.8 %
			6,090	M5,145/ F945	smoker			75	1.2%	10	13.3%	48	64.0 %
			12,111	M7,291/ F4,820	all			152	1.3%	30	19.7%	101	66.4 %

6. CQ3_3. 中間期がん

1. 定義

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[参 1)]。中間期がんには、検診で見逃されたがんだけではなく、検診後に急速に進展したがんも含まれるが、両者の識別はつかない。IARC colorectal cancer screening handbook では、要精検後に精密検査で見逃されたがんも含むと定義している。中間期がんは検診間隔に依存し、検診間隔が長いと増加する。また継続検診と比べると、初回検診でその割合が高くなる。

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の両者がある。低線量 CT（LDCT）検診では主に前者が用いられている。

2. ランダム化比較対照試験（RCT）からの報告

LDCT 検診の 9RCT のうち、NLST[1)]、DLCST[2)]、NELSON[3)]、ITALUNG[4)]、LUSI[5)]、UKLS[6)]で中間期がんについて報告している(**表 1**)。1 回のみの介入である UKLS とラウンド毎に間隔を変えている NELSON を除いた 4 研究はいずれも 1 年間隔である。すべての研究で RCT の LDCT 群からの総ラウンドの累積発見がん数を分母とした中間期がん率が算出可能だが、検査陰性数を分母とした算出が可能なのは 4 研究であった。累積発見がん数を分母とした中間期がん率は 1 年間隔の研究では 1.4～6.5%であった。1 回のみの介入である UKLS も 6.7%とほぼ同等であった。一方、検診間隔をラウンド毎に延長した NELSON は同条件で算出した場合の中間期がん率は 12.8%であった。

ラウンド毎の検診発見がんと中間期がんが明記されているのは、LUSI 研究[5)]と NELSON[3,7,8)]である。LUSI 研究では中間期がん率は prevalence screening 4.2%(1/24)、incidence screening 8.8%(3/34)であった。一方、NELSON では検診間隔別の中間期がん率の比較ができる。NELSON 研究はベースラインの検診から 1 年後に第 2 ラウンドを行い、さらに 2 年後に第 3 ラウンド、最後に 2.5 年後に第 4 ラウンドの検診を行っている。同一条件下での中間期がん率は 1 年間隔 6.7%(5/75)、2 年間隔 25.7%(19/74)、2.5 年間隔 26.5%(27/102)と間隔が延長すると増加した[8)]。中間期がんは検診発見がんに比べ、より進行度が高く(stage III/IV 83% vs 22%)、小細胞がんが多いこと(20% vs 4%)が報告されている[7)]。また、中間期がんは現在喫煙者と有意な関連があることも示されている[9)]。2 年間隔に比べ、2.5 年間隔では中間期がんは 1.47 倍に増加するだけでなく、Stage III/IV の検診発見がんも第 2 ラウンド(前回検診から 2 年後)では 5.2%であったが、第 4 ラウンド(前回検診から 2.5 年後)では 17.3%に増加した[8)]。これらの結果は、検診間隔の延長により効果が減少する可能性を示唆している。

3. 国内研究

国内研究では 40～74 歳を対象とした 5,480 人を対象に 13,037 件の CT 検診を行ったところ、63 人の肺がんが検出され、うち 2 人が中間期がん(累積発見がん数を分母とした中間期がん率 3.2%)であった [10]。

Toyoda らの研究では、非喫煙者では中間期がんは確認されなかったが、過去喫煙者と現在喫煙者に限定した場合の中間期がんは 4 人であり、発見に占める中間期がんの割合は 15.6％であった。

文献

1. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JRD. 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
2. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen 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
3. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Haaf KT, 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
4. Paci E, Puliti D, Carozzi FM, Carrozzi L, Falaschi F, Pegna AL, Mascalchi M, Picozzi G, Pistelli F, Zappa M, ITALUNG Working Group. 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
5. Becker N, Motsch E, Gross M-L, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazaite D-E, Puderbach M, Wielpütz M, Kauczor H-U, 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
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, McRonald FE, Nair A, Page

RD, Parmar MKB, Rassl 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. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JWJ, 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
8. 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, Haaf KT, Oudkerk M, de Koning H (2017). 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
9. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, Lammers JWJ, Aerts JG, Scholten ET, van Rosmalen J, Mali W, Oudkerk M, de Koning HJ. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):848-54. doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC. PMID: 23348977
10. 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
11. 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

參考文獻

1. International Agency for Research on Cancer World Health Organization (2019). IARC Handbooks of Cancer Prevention-17. France: IARC Press

表 1. ランダム化比較対照試験の中間期がん

研究; 公表年	国	検診回数	検診スケジュール	参加者数	検査陰性数	累積発見がん数	中間期がん数	中間期がん率 (/累積発見がん数)	中間期がん率 (/検査陰性数)
NLST, 2011	米国	3	0/1/2	26,722	56,980	1,060	44	4.2%	0.1%
DLCST, 2012	デンマーク	5	0/1/2/3/4	4,104	-	69	1	1.4%	-
LUSI, 2015	ドイツ	5	0/1/2/3/4	2,028	8,655	62	4	6.5%	0.05%
NELSON, 2020	オランダ、ベルギー	4	0/1/3/5.5	6,583	22,133	344	44	12.8%	0.2%
ITALUNG, 2021	イタリア	4	0/1/2/3	1,613	-	91	4	4.4%	-
UKLS, 2021	英国	1	0	1,954	114	42	3	6.7%	2.6%

7. CQ3_4. 不利益：放射線被曝

1）国内における撮影条件

日本肺癌学会の肺癌取扱い規約第 8 版補訂版では、低線量 CT 検診の撮影条件として、「管電圧は原則 120 kVp、管電流は 20-50 mA、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) が標準体型の被験者で 2.5 mGy 以下の低線量になるように、撮影条件を調整する必要がある」としている[参2)]。

日本における低線量 CT 肺がん検診実施状況は、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)で詳しく報告されていた。低線量 CT の撮影条件や読影環境、精度管理指標について 531 施設にアンケートを送付し、312 施設(58.8%)が回答した。撮影管電流 50 mAs 以下であった施設は 81.5%だった。CTDIvol 値は 1.0mGy から 15 mGy 超まで分布しており、低線量 CT の基準とされる 2.5 mGy 以下を満たす施設は 34.8%であった[参1)]。

国内において低線量 CT の基準を満たしている医療施設はまだ少なく、適切な条件下で実施されるよう啓発していく必要がある。

2）ランダム化比較対照試験の撮影条件

肺がん検診の低線量 CT 検査による放射線被曝は胸部単純 X 線撮影に比べれば非常に大きい。LDCT 検診の撮影条件を明示していたのは、ランダム化比較対照試験(RCT)が 5 件[1-5)]、シングルアーム試験が 5 件[6-10)]、手術結果の後ろ向き調査・モデル研究・学会による実施状況調査が各 1 件だった[11,12,参1)]。研究別の撮影条件を表 1 に示した。

1 回あたりの実効線量を示した研究が多く、最小 0.65 mSv から最大 3.2mSv であった。2011 年に公表された NLST 研究の平均実効線量は 1.5 mSv[1)]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。

3）放射線被曝によるリスク

一般的には被曝線量が多いほどリスクが高くなること、同じ線量であれば単回の被曝に比べて反復被曝では放射線によるリスクは小さくなること、年齢が低いほど影響が大きくなることは広く知られている。肺がん検診対象者の年齢は結核患者の治療時年齢より高いため、放射線の影響が表れにくいと考えられる。特に低線量 CT の対象者である重喫煙者においては、たばこによる発がん・死亡リスクのほうが圧倒的に大きいため[25)]、現状では医学的検査による低線量の放射線被曝による健康影響は不明確であるが、肺がん検診に関しては影響が小さいと考えられる。

放射線被曝による発がんリスクは結核患者のコホート研究とモデル評価で検討されている。1920-1950 年ごろ結核治療を受け、処置のため胸部に X 線透視を頻回に受けた患者集団のコホート研究が米国とカナダから複数報告されている [13-16]。表 2 に示すように対象者の平均年齢や中央値は 20-30 代であった。追跡期間は 20-30 年、累積被曝線量は 0.1 Gy から 64.7 Gy まで非常に幅広いが、術者により透視時間が大きく異なることや線量の換算方法が変わったことに影響されている可能性がある。標的病変は主に乳がんであり、Davis や Boice、Howe らは有意な乳がん罹患や死亡リスクの増加を示した [13-15]。また、被曝年齢が高いほど乳がんのリスクが低くなる傾向があった。Davis らの研究のみ肺がんの標準化死亡比 (SMR) が算出されており、統計学的に有意ではないが SMR は 0.84 であった [13]。

また、モデル研究の結果を表 3 に示す [9,17,18]。シナリオとして低線量 CT の受診方法 (回数、受診間隔、年齢等) を設定し、パラメータとして被曝線量を推定する。推定累積線量はシナリオにより大きく異なる。例えば、Rampinelli らは追跡期間 10 年間のコホート研究の累積実効線量を商業ソフトウェアで推計したところ、中央値として男性 9.3 mSv, 女性 13.0 mSv であったと報告した [9]。さらに、被曝による発がんリスクや死亡リスクを推測するために米国科学アカデミーで決めた BEIR-V/BEIR-VII というモデルが用いられている[参 3,参 4]。その原理は閾値なしの線形モデル仮説であり、どんなに少ない被曝線量でも被曝によってがんのリスクが増加するという立場に則ったものである。Rampinelli らの報告では 10 年間の CT 検診後の肺がんおよび主要がんの生涯寄与危険は CT 検診開始年齢と性別により異なり、それぞれ受診者 10,000 人あたり 1.4 から 5.5 と 2.6 から 8.1 であったが、CT 検診開始年齢 50-54 歳の女性において主要がんの生涯寄与危険は受診者 10,000 人あたり 8.1、開始年齢 65 歳以上の男性では 2.6 と大きな差があった [9]。また、USPSTF のエビデンスレポート (2013 年) では BEIR-VII と TSCE モデルを用いて、50-80 歳・30pack-years・禁煙 15 年以内の人に毎年低線量 CT を実施した場合に 10 万人あたり 24 人放射線による肺がん死亡が増えると推定した。同条件で回避できる肺がん死亡は 521 人と推測しており、低線量 CT による利益のほうがより大きいことを示した [19]。

文献

1. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. 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
2. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. 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
3. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. 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

4. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, Picozzi G, Falchini M, Della Nave R, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(2):421-9. doi: 10.2214/AJR.05.0088. PMID: 16861547
5. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. 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
6. 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. PMID: 25700151
7. Veronesi G, Bellomi M, Scanagatta P, Preda L, Rampinelli C, Guarize J, et al. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136(3):611-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.02.082. PMID: 18805261
8. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology. 2005;235(1):259-65. doi: 10.1148/radiol.2351041662. PMID: 15695622
9. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. BMJ. 2017;356:j347. doi: 10.1136/bmj.j347. PMID: 28179230
10. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;157(11):776-84. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00005. PMID: 23208167
11. Walker BL, Williamson C, Regis SM, McKee AB, D'Agostino RS, Hesketh PJ, et al. Surgical Outcomes in a Large, Clinical, Low-Dose Computed Tomographic Lung Cancer Screening Program. Ann Thorac Surg. 2015;100(4):1218-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.112. PMID: 26209493
12. 中村好一 末満達憲. がん検診において被曝する X 線による発がんリスク.日本医事新報, 2009.9; 4457:, 60-64
13. 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. PMID: 2790825
14. 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.

PMID: 1996380

15. 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. PMID: 8643829
16. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, et al. 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
17. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. J Med Screen. 2008;15(3):153-8. doi: 10.1258/jms.2008.008052. PMID: 18927099
18. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology. 2004;231(2):440-5. doi: 10.1148/radiol.2312030880. PMID: 15128988
19. USPSTF. Benefits and Harms of Computed Tomography Lung Cancer Screening Programs for High-Risk Populations 2013 [Available from: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/home/getfilebytoken/RkeQEwKRWULreuWecXG8S-.
20. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. Chest. 2014;145(3):618-24. doi: 10.1378/chest.13-1420. PMID: 24590022

参考文献

1. 瀧澤 弘隆, 丸山 雄一郎, 笹森 斉, 長尾 啓一, 畠山 雅行, 岩男 泰, 伊藤 千賀子, 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. 医中誌 ID: 2019230004
2. 日本肺癌学会. 臨床・病理　肺癌取扱い規約　第 8 版補訂版: 金原出版; 2021.
3. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: Beir V. Washington (DC)1990.
4. Council NR. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation:BEIR VII Phase 2 2006 [Available from: https://nap.nationalacademies.org/catalog/11340/health-risks-from-exposure-to-low-levels-of-ionizing-radiation.
5. Inoue M, Hirabayashi M, Abe SK, Katanoda K, Sawada N, Lin Y, et al. Burden of cancer attributable to modifiable factors in Japan in 2015. Glob Health Med. 2022;4(1):26-36. doi: 10.35772/ghm.2021.01037. PMID: 35291201

表 1. 低線量 CT 検診研究の撮影条件と被曝線量

Authors	Aberle DR, et al.[1)]	Wille MM, et al.[2)]	Xu DM, et al.[5)]	Crucitti P, et al.[6)]	Field JK, et al.[3)]	Veronesi G, et al.[7)]	Swensen SJ, et al.[8)]	Walker BL, et al.[11)]	Rampinelli C, et al.[9)]	Veronesi G, et al.[10)]	Mascalchi M, et al.[4)]	中村好一, et al.[12)]	瀧澤弘隆, 丸山雄一郎ら[参1)]
year	2011	2016	2006	2015	2016	2008	2005	2015	2017	2012	2006	2009	2019
Country	USA	デンマーク	オランダ、ベルギー	Italy	UK	Italy	USA	USA	Italy	Italy	Italy	Japan	JPN
Modality	LDCT vs. CTR	LDCT vs. no screening	LDCT vs. no screening	LDCT	LDCT vs. no screening	LDCT	LDCT	LDCT	LDCT	LDCT	LDCT vs usual care	LDCT	LDCT
Study design	RCT	RCT	RCT	clinical trial (one-arm)	RCT	clinical trial (one-arm)	clinical trial (one-arm)	retrospective review of the surgical outcome	clinical trial (one-arm)	clinical trial (one-arm)	RCT	モデル研究	人間ドック学会会員施設の実施状況調査報告書
設定	CT検査の標準プロトコールで検出器は4列以上・平均有効線量1.5mSVの暴露に減らすためにacquisition variablesは選択できる	単一医療機関でCTを実施	CT検査の標準プロトコールで検出器は16列・16mm×0.75mmのコリメーション・ピッチ1.5	単一医療機関でCTを実施	CTの標準プロトコールで有効線量2mSV未満となるよう受診者の体格によって調整	単一医療機関でCTを実施	単一医療機関でCTを実施	単一医療機関でCTを実施	(COSMOS研究データを使ったモデル研究)	単一医療機関でCTを実施	Italung studyとそのパイロット研究でMDCTとSDCTの線量を測定し、1000受診者あたりの累積有効線量を推測	モデルを用いてがん検診で被曝する放射線による発がんリスクと受検期間中の当該がん死亡リスクを比較	421施設のデータ。有効線量でなく、CTDIvol値で集計
設定_実効線量	平均実効線量1.5mSV	約1mSV	CTDIvolを0.8/1.6/3.2 mGyに調整するため、mAs設定を調整	2.36mSV/per rotation	2mSV未満 CTDIvol 1.6mGy	LDCT1回あたりの実効線量0.81mSVになると推定	0.65mSV	平均実効線量0.7-0.8mSV	10年の推計累積線量は男性9.3mSV, 女性13.0mSV	女性1mSV, 男性0.8mSV	4年間の1000受診者あたりの累積実効線量はSDCTで5.8Svか7.1Sv, MDCTでは3.3Sv	1mSv	低線量CTの基準とされる2.5mGy以下の施設は34.8%
設定_ディテクター列数	MDCT/最低4列	MDCT/16列	MDCT/16列・64列	MDCT/-	MDCT/128列	MDCT/8, 16列	MDCT/4列	MDCT/64列	MDCT/8, 16列	MDCT/8, 16列	SDCTまたはMDCT/4列		-
設定_管電流	-	40mAs	50kg未満では80-90kVp、50-80kgでは120kVp、80kg超では140kVp	35mAs	-	30mAs	40mAs	30-100mAs	30mAs	30mAs	-		-
Study name	NLST	DLCST	NELSON		UK Lung Screening Trial	COSMOS			COSMOS	COSMOS	Italung		

表 2. 結核患者の前向き観察研究における放射線被曝による発がんリスクの評価

研究 ID	地域	対象者数	治療年齢	治療年	追跡期間	累積線量 (単位に注意)	比較対照	疾患_1_結果	疾患_2_結果	備考
Davis,1989[15]	米国	13,385 (女性 49%)	中央値 33 歳	1925-1954	中央値 25 年	肺　64.7Gy, 乳房 57.8Gy	なし	乳がん死亡率 SMR=1.4*	肺がん SMR=0.8	
Boice,1991[16]	米国	4,940 (女性 100%), 治療例は 2,573 例	平均 26 歳	1925-1954	平均 30.4 年	乳房 79cGy (790rad)	別の結核治療を受けた X 線非曝露群	乳がん罹患の相対リスク 1.44*		
Howe,1996[17]	カナダ, Canadian fluoroscopy study	31,917	平均 26 歳	1930-1952	平均 31 年　(0-37 年)	乳房 平均 079/2.13Sv	非曝露群/原爆生存者研究	乳がん死亡の相対リスク:0.01-0.49Sv では 1.09 (0.88-1.34),	乳がん死亡の相対リスク: 0.5-0.99Sv では 1.11 (0.86-1.43)	被曝線量と被曝年齢でリスクが規定される
Miller,1989[18]	カナダ, Canadian fluoroscopy study	31,710	?	1930-1952	?	26.4%が 10cGy 以上の被曝	非曝露群	10cGy 未満の女性に対して、10cGy 以上の被曝による乳がん死亡相対リスクは 1.36	40 歳で 1cGy 被曝すると、乳がん死亡が女性 100 万人あたり 42 人増加	

表 3. モデル研究による発がんリスク評価

研究 ID	対象者数	シナリオ_検診方法	シナリオ_対象年齢	被曝量推定法	推定_累積線量	リスクモデル*	評価指標_1	疾患_1_結果
González, 2008[17] (米国)	13,385 (女性 49%)	LDCT 毎年 3 回	30/40/50	CT-Expo software が NLST の撮影条件をもとに推定 /乳線への被曝量は 4mGy と推定	女性_肺　3.9Gy (有効線量 1.3mGy), 男性_肺　3.8Gy (有効線量 1.0mGy),	BEIR-VII/Bach model (喫煙による肺がん死亡リスク)/Cancer Prevention Study (非喫煙者の肺がん死亡リスク)	放射線による (生涯) 過剰肺がん死亡リスク 検診を受けない場合の肺がん死亡リスク (喫煙者/非喫煙者)	検診年齢 50-52 歳*非喫煙者：放射線による女性の肺がん死亡　(/1 万人) 3 人、男性 1 人 検診年齢 50-52 歳*喫煙者：放射線による女性の肺がん死亡　(/1 万人) 5 人、男性 2 人
Rampinelli ,2017[9] (イタリア, COSMOS 研究)	5,203 (50 歳以上、20PY 以上)	LDCT 毎年 10 年間、精密検査は PET-CT	50-54/55-59/60-64/65-	10 年間の累計被曝量を線量測定ソフトウェアで集計	実効線量中央値 男性 9.3mSv, 女性 13.0mSv (臓器別の臓器線量も記載あり)	BEIR-VII	肺がんと主要がん (胃、大腸、肝、肺、膀胱、甲状腺、乳房、卵巣、子宮、白血病) 生涯寄与危険	肺がんの生涯寄与危険は受診者 1 万人あたり 1.4-5.5 人 主要がんの生涯寄与危険は受診者 1 万人あたり 2.6-8.1 人 女性、開始年齢が低いほうが影響が大きい
Brenner,2004[18] (米国)	―	単回または毎年受診	50-75	NLST の撮影条件 を参考に推測/Jones and Shrimpton の計算法でも推測	5.2mGy	BEIR-V	生涯肺がん罹患の過剰相対リスク ERR (検診開始年齢 50-75 歳、喫煙状況別 current/former、単回または累積リスク)	50 歳女性喫煙者が 75 歳まで毎年 LDCT を受けると、年率 0.85%肺がんリスクが増加 (累積 17%) 受診率 50%とすると放射線による肺がんのリスクが累積で 1.8% (36,000 人) 増加

研究 ID	対象者数	シナリオ_検診方法	シナリオ_対象年齢	被曝量推定法	推定_累積線量	リスクモデル*	評価指標_1	疾患_1_結果
USPSTF,2013[19] (米国)	―	検診対象年齢、PY,禁煙期間による 288 パターン	45/50/55	LDCT1mSv, 精密検査のための通常 CT4mSv (4 年おきと仮定)	検診の被曝 3.8mGy/3.9mGy (男/女) 精密検査の被曝 15.4mGy/15.0mGy (男/女)	MGH (BEIR-VII)/フレッドハッチンソン (TSCE モデル)	10 万人あたりの放射線による肺がん死亡数	放射線による肺がん死亡は、50 歳-80 歳-30PY-15 年で 10 万人あたり 24 人、回避できる肺がん死亡数は 521 人 (2021 年の 50-80-20-15 のシナリオはなし)
McCunney,2014[20]	―	検診期間 (20y/30y), 偽陽性割合 (4 年に 1 回/2 年に 1 回)	55-75/ 50-80	経過観察は Fleischner GL に準ずる /LDCT2mSv, 通常 CT7-8mSv、針生検 1.5mSv	20y-偽陽性率 25%で 160mSv 20y-偽陽性率 50%で 280mSv 30y-偽陽性率 25%で 212mSv 30y-偽陽性率 50%で 420mSv	―	原発労働者の推定被曝量とがん罹患の excess relative risk (/Sv) を基に、NLST の条件から推計された低線量 CT の被曝量の発がんリスクを検討	原発労働者コホートの平均被ばく量 0.82-19.5mSv で、 ERR (/Sv) 1.86 (0.49-3.63)-3.48 (1.19-11.48) 長く LDCT を続けると被曝者や原発労働者よりも被曝線量が多くなるため、喫煙とは独立したがんリスク因子となる

*BEIR-V/VII (Biological effectiveness of Ionizing Radiation V/VII committee's risk models [参 3,参 4]): 米国科学アカデミー研究審議会「電離放射線の生物影響に関する委員会 (BEIR)」報告で使われている放射線による発がん影響のリスク推定法

8. CQ3_5. Incidental findings(偶然発見病変)

1. 背景

肺がんの早期発見を意図した低線量の胸部 CT により、肺では肺気腫、間質性肺炎、感染症、リンパ節など、肺以外では甲状腺、腎臓、肝・胆道系、膵臓、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る。このような Incidental findings は、診察、追加の画像診断、侵襲的処置などにつながり、関連する費用と精神的、肉体的負担が発生するため、低線量胸部 CT の不利益になりうる。

2. 方法

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)の Incidental Findings Leading to Additional Tests and Subsequent Harms にて採用された文献を組み入れた[参 1)]。加えて、医中誌での検索および、USPSTF の検索対象期間以降の PubMed 検索から 1 人の研究者が対象文献を選択した。選択基準は、低線量 CT を用いた肺がん検診を行った 1 次研究であった。検索式の詳細は別途示す。

3. 結果

RCT の 2 次解析が 4 件[1-4)]、観察研究が 5 件[5-9)]組み入れられた。USPSTF から追加されたのは、2018 年に出版された英文の観察研究 1 件であった。報告は米国または英国のみであった。研究の概要を表 1 に示す。Incidental findings の定義や、臨床的な重要性や対処の方法についての一貫した方針はなかった。

1) Incidental findings の頻度

NLST では、対照群(胸部 X 線)と比較して介入群(胸部 CT)の甲状腺がんの割合が多い傾向にあり(0.086% vs 0.14%)、胸部 CT では甲状腺腫瘍が偶発的に発見される機会が多いと報告している[3)]。

一般的な偶発的所見は様々であり、その割合にはかなりのばらつきがあった。なかでも、冠動脈石灰化、大動脈瘤、肺気腫、感染性および炎症性の所見や、その他、腎臓、乳房、副腎、肝臓、甲状腺、膵臓、リンパ節に腫瘤、結節、嚢胞がよくみられた。主な頻度は表 2 の通りである。

2) Incidental findings 取り扱いガイドライン

胸部 CT で偶発的に発見された所見の取り扱いについて、統一された見解はないが、一部のガイドライン等でその対応について言及している。

① 副腎腫瘍

American Association of Clinical Endocrinologists および American Association of Endocrine Surgeons の副腎偶発腫の管理に関する 2009 年ガイドラインでは、副腎偶発腫の患者は、高コルチゾール血症、アルドステロン症(高血圧の場合)、褐色細胞腫の存在、または悪性腫瘍

の徴候および症状について臨床的、生化学的、および放射線学的に評価を受けるべきであると推奨している[参2)]。

フォローアップについて、同ガイドラインでは外科的切除の基準を満たさない副腎偶発腫の患者は、3〜6 か月後に X 線写真による再評価を行い、その後 1〜2 年間毎年行う必要があるとしている[参2)]。一方、より新しい European Society of Endocrinology の 2016 年のガイドラインでは、非造影 CT で均質で 4cm 以下の良性副腎腫瘤(Hounsfield units ≤10)と一致した場合、それ以上の画像診断は必要ないことを提案している[参3)]。

② 腎腫瘍

腎嚢胞性病変について、内部の石灰化や充実成分の様子に応じてカテゴリーI、II、IIF、III、IVに分類(Bosniak 分類)してマネージメントすることが提案されている[参4, 参5)]が、結果的に良性腫瘍が切除されることも多く、MRI の情報を追加する Bosniak 分類の更新も提案されている[参6)]。

③ 甲状腺結節

American Thyroid Association は、偶発的に発見されたすべての甲状腺結節の評価に超音波を使用することを推奨している[参7)]が、より悪性が疑われる甲状腺結節の特徴については明記していない。一方、American College of Radiology では、甲状腺がんの臨床的危険因子(頭頸部または胸部への放射線照射歴、甲状腺がんの家族歴、甲状腺がんのリスクを高める疾患への罹患)のない偶発的な甲状腺結節について、超音波によるさらなる検査を受けるべき対象患者について以下のように提案している[参8)]。

(1) 高リスクとみなされる特定の画像的特徴を持つ結節(リンパ節転移の疑い、局所浸潤、PET-CT で異常集積のある結節)

(2) 35 歳未満で十分な余命があり、1cm 以上の結節

(3) 35 歳以上で十分な余命があり、1.5cm 以上の結節

表 1. ランダム化比較対照試験における Incidental findings

Study name, Author, Year	Country	Design	Sample Size	Incidental Findings Reported
UKLS, Field, 2016	UK	RCT	4,055	Thoracic incidental findings for which a supplementary radiology report was submitted: 115 Thoracic incidental findings included: Aortic dilatation: 4 Severe aortic valve calcification: 5 Mediastinal mass: 4 Mediastinal or hilar lymphadenopathy: 6 Pneumonia: 41 Bronchiectasis: 5 Pleural thickening: 8 Smoking related interstitial lung disease: 7 Severe emphysema: 9 Interstitial fibrosing lung disease (unspecified): 6 Non-specific interstitial pneumonia: 2 Usual interstitial pneumonia: 12 Sarcoidosis: 1 Oesophageal thickening or dilatation: 2 Breast mass: 1 Lobar collapse: 2 Extrathoracic incidental findings for which a supplementary radiology report was submitted: 13 Extrathoracic incidental findings included: Biliary dilatation: 1 Adrenal mass: 3 Cirrhosis: 1 Hydronephrosis: 1 Liver mass: 1 Pancreatic cysts: 1

				Renal mass: 3 Splenomegaly: 1 Thyroid mass: 1
NLST, Nguyen, 2017	USA	RCT	17,309	Extrapulmonary findings (≥1 finding): 10,166 (58.7%) Potentially significant findings: 3,398 (19.6%) Minor findings 9,152 (52.9%) Significant cardiovascular findings: 1,378 (8.0%) Significant above diaphragm: 1,255 (7.3%) Significant below diaphragm: 1,311 (7.6%) Extrapulmonary malignancies: Thyroid: 14 (0.08%, 1 malignancy for every 14 found incidentally) Adrenal: 0 (0%) Kidney: 45 (0.26%, 1:37 renal abnormalities to find a malignancy) Liver: 8 (0.05%, none had significant findings on screening)
NLST, PLCO, O'Grady, 2014	USA	RCT	195,642 (53,248 from NLST 142,394 from PLCO)	Incidental thyroid cancer findings: NLST Control: 23 Intervention: 37 PLCO Control: 130 Intervention: 104

NLST, Pinsky, 2014	USA	RCT	26,722 NLST patients from LDCT arm 19,612 in <65 age cohort 7, 110 in 65+ age cohort	This study reports emphysema, significant cardiovascular abnormality, abnormalities above the diaphragm, and abnormalities below the diaphragm. However, it is NR which of those are incidental. Aggregate frequencies of reported abnormal findings on screening: <65 age cohort: 6.9% 65+ age cohort: 9.2% p <0.001

LCSDP, Kinsinger, 2017	USA	Observational study	2,106	Patients with ≥1 incidental finding reported: 857 (40.7%) Total N of incidental findings: 1,044 Findings included: Abdominal abnormalities and masses: 146 (14%) Aortic dilation or aneurysm: 87 (8.3%) Infectious, inflammatory, or interstitial processes: 265 (25.4%) Thyroid nodules: 25 (2.4%) Other (including CAC and emphysema): 521 (49.9%) Patients with incidental (nonnodule) findings, by demonstration site: Site 1: 211 (47.7%) Site 2: 106 (46.5%) Site 3: 135 (63.4%) Site 4: 89 (20.0%) Site 5: 149 (60.3%) Site 6: 54 (40.0%) Site 7: 81 (31.4%) Site 8: 32 (23.0%)

Morgan, 2017	USA	Observational study	320	Incidental findings resulting in further evaluation: 15% Findings included: Respiratory Total respiratory: 223 (69.7%) Emphysema: 162 (50.6%) Bronchial wall thickening: 126 (39.4%) Atelectasis: 52 (16.3) Ground-glass opacity: 26 (8.1%) Bronchiectasis: 14 (4.4%) Cardiovascular Total cardiovascular: 216 (67.5%) CAC: 182 (56.0%) Aortic calcification: 66 (20.6%) Aortic dilation: 26 (8.1%) Endocrinological Total endocrinological: 23 (7.2%) Adrenal nodule 12 (3.8%) Thyroid nodule 11 (3.4%) Gastrointestinal Total gastrointestinal: 79 (24.7%) Hiatal hernia: 30 (9.4%) Liver cyst: 22 (6.8%) Dilated esophagus: 7 (2.2%) Gallstone: 6 (1.9%) Diaphragmatic hernia: 5 (1.6%) Other: 9 (2.8%) Genitourinary Total genitourinary: 14 (4.4%) Renal cyst: 8 (2.5%)

				Renal stone: 4 (1.3%) Renal mass: 2 (0.6%) Other Systems Total other: 78 (24.4%) Degenerative joint disease: 74 (23.1%) Compression fracture: 3 (0.9%) Breast nodule: 1 (0.3%) Splenic lesion: 1 (0.3%)
Reiter, 2018	USA	Observational study	581	Coronary artery calcification :182 (49%) Renal lesion 21 (6%) Hepatic steatosis 18 (5%) Rib fracture 15 (4%) Hepatic lesion 13 (4%) Adrenal lesion 10 (3%) Vertebral body compression deformity 9 (2%) Thyroid nodule 8 (2%) Lymphadenopathy (mediastinal, hilar or axillary) 7 (2%) Dilated thoracic aorta 5 (1%) Splenic lesion 5 (1%) Pulmonary fibrosis 2 (0.5%) Dilated main pulmonary artery 1 (0.5%) Other (e.g., calcified aortic plaque, aortic valve calcification, emphysema, cholelithiasis, breast mass) 73 (20%)

Swensen, 2002	USA	Observational study	1,520	Patients with nonpulmonary incidental findings of significance: 210 (14%) Findings included: Renal cell cancer: 4 Indeterminate renal mass: 33 Renal calculi: 24 Bronchial carcinoid: 2* Tracheal nodule: 7 Lobar collapse: 2 Bronchiectasis: 11 Breast cancer: 3 Breast nodule: 17 Atrial myxoma: 1 Abdominal aortic aneurysm: 51 Pericardial effusion: 9 Pleural effusion: 4 Pulmonary artery calcification: 1 Lymphoma: 2 Spine metastasis: 1 Adrenal mass: 35 Pheochromocytoma: 1 Gastric tumor: 2
PLuSS, Wilson, 2008	USA	Observational study	3,642	Number of screenings due to significant incidental finding: Initial screening: 82/3,642 (2.3%) Imaging studies: 19/3,642 (0.5%) Repeat screening: 50/3,423 (1.5%)

表 2. Incidental findings の頻度

疾患	頻度（%）	定型的な対症療法
肺気腫	33〜50	肺機能検査、禁煙指導、吸入治療等
間質性肺炎・Interstitial lung abnormalities（ILA）	0.5〜2	気管支鏡検査、肺生検、内服治療
肺感染症	2	気管支鏡検査、内服治療
冠動脈石灰化	49〜56	心臓 CT、トレッドミル検査、心臓カテーテル検査
大動脈石灰化	0.3〜20	
大動脈瘤・大動脈拡張	0.2〜24	造影 CT 検査、外科手術
甲状腺腫瘍・癌	0.1〜2	穿刺・生検、外科手術、化学療法
胸腺・縦隔腫瘍	0.2	造影 MRI 検査、外科手術
肺門・縦隔リンパ節腫大	0.3〜3	造影 CT 検査、PET-CT 検査、気管支鏡検査、化学療法
腎腫瘍	0.2〜18	生検、外科手術、化学療法
肝腫瘍	0.1	MRI 検査、外科手術
副腎腫瘍	0.2〜17	MRI 検査、ホルモン検査、MIBG シンチグラフィー、生検、外科手術
腎結石	1.3〜11	
胆石	2	
乳腺腫瘍	0.1〜10	生検、外科手術

文献

1. Field J.K., et al., 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): p. 1-146. doi: 10.3310/hta20400. PMID: 27224642
2. Nguyen X.V., et al., Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. J Am Coll Radiol, 2017. 14(3): 324-30. doi: 10.1016/j.jacr.2016.09.044. PMID: 28259326
3. O'Grady T.J., et al., Randomization to screening for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers and thyroid cancer incidence in two large cancer screening trials. PLoS One, 2014. 9(9): p. e106880. doi: 10.1371/journal.pone.0106880. PMID: 25192282
4. Pinsky, P.F., et al., 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
5. Kinsinger, L.S., et al., 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
6. Morgan, L., et al., Frequency of Incidental Findings and Subsequent Evaluation in Low-Dose Computed Tomographic Scans for Lung Cancer Screening. Ann Am Thorac Soc, 2017. 14(9):1450-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1023OC. PMID: 28421812
7. Reiter, M.J., et al., Frequency and distribution of incidental findings deemed appropriate for S modifier designation on low-dose CT in a lung cancer screening program. Lung Cancer, 2018. 120: 1-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.017. PMID: 29748003
8. Swensen, S.J., et al., Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(4): 508-13. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2107006. PMID: 11850344
9. Wilson, D.O., et al., The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(9): 956-61. doi: 10.1164/rccm.200802-336OC. PMID: 18635890

参考文献

1. Jonas DE, R.D., Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for lung cancer with Low-Dose Computed Tomography: an evidence review for the US Preventive Services Task Force. 2021.
2. Zeiger, M.A., et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. Endocr Pract, 2009. 15(5): 450-3. doi: 10.4158/EP.15.5.450. PMID: 19632968
3. Fassnacht, M., et al., Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol, 2016. 175(2): G1-g34. doi: 10.1530/EJE-16-0467. PMID: 27390021
4. Bosniak, M.A., Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. AJR Am J Roentgenol, 1997. 169(3): 819-21. doi: 10.2214/ajr.169.3.9275903. PMID: 9275903

5. Smith, A.D., et al., Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. Radiology, 2012. 262(1): 152-60. doi: 10.1148/radiol.11110888. PMID: 22106359
6. Silverman, S.G., et al., Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology, 2019. 292(2): 475-88. doi: 10.1148/radiol.2019182646. PMID: 31210616
7. Haugen, B.R., et al., 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2016. 26(1): 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967
8. Hoang, J.K., et al., Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. J Am Coll Radiol, 2015. 12(2): 143-50. doi: 10.1016/j.jacr.2014.09.038. PMID: 25456025

9. CQ3_6. 不利益：喫煙行動への影響

USPSTFは肺がん検診の低線量CT検査に対する喫煙行動の影響として禁煙と再喫煙を挙げている[参1)]。今回低線量CT検査と喫煙行動や禁煙への意欲との関連を評価した10研究を評価した。ランダム化比較対照試験 (RCT) の付随研究は6件[1-6)]、コホート研究は4件であった[7-10)]。現在喫煙者がどの程度禁煙できたのか、過去喫煙者が再喫煙するようになったのか検討されていた[4,5,7,9,10)]。海外の先行研究では肺がんハイリスクの重喫煙者を対象としているため、研究プログラムの枠組み内で喫煙者に何らかの禁煙指導や介入を行っていたのは8件だった。

Ashrafらは RCTの無作為割付による介入群と対照群で、ベースライン調査より5年間喫煙状況を比較した[1,2)]。両群とも1年に1回看護師による禁煙アドバイスを受けた。介入群における前喫煙者割合はベースライン25%、1年後31%、5年後は43%であった。対照群における前喫煙者割合はベースライン23%、1年後30%、5年後43%であった。介入群のCT検査による禁煙への上乗せ効果はなかった。また、van der Aalst らの現在喫煙中の男性のみを対象とした研究では、対照群のほうが禁煙を継続している割合が高いが、ITT解析では有意差は示されなかった (12.6% vs. 14.6%)[3)]。

CT検査の結果別に喫煙行動に対する影響を評価した研究は7件だった[4-10)]。Clarkらは NLSTのデータを用いて、割付にかかわらず検査陰性と偽陽性で喫煙行動への影響を検討した[4)]。割付にかかわらず現在喫煙者の偽陽性は有意に禁煙行動と関連した。一般的にCT検査陽性の場合、禁煙を継続する割合が高かったが、統計学的な有意差が示されていない研究が多い[5,7,10)]。また、研究参加時にすでに禁煙していた人は研究期間中禁煙を継続した割合が高かった[9,10)]。過去喫煙者においてCT検査陰性が続いても再度喫煙する人は増加しなかった[5,7)]。CT検査への割付やCT検査結果が喫煙本数等の喫煙強度に与える影響を検討した研究はなかった。

割付やCT検査の結果にかかわらず、現在喫煙者には禁煙指導や介入が実施されている研究が多いため、禁煙者割合の差が小さかった可能性がある。CT検査陽性の場合、禁煙への意欲が高まるため[6)]、CT検査を受けた後は禁煙指導に適した時期であると考えられる。

文献

1. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). Thorax. 2009;64(5):388-92. doi: 10.1136/thx.2008.102475. PMID: 19052048
2. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Døssing M, Tønnesen P. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme.Thorax. 2014;69(6):574-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203849. PMID: 24443174
3. van der Aalst CM, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. Thorax. 2010;65(7):600-5. doi: 10.1136/thx.2009.133751. PMID: 20627916
4. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, Park ER, Graham AL, Abrams DB, Gareen IF. The Relations Between False Positive and Negative Screens and Smoking Cessation and Relapse in the National Lung Screening Trial: Implications for Public Health. Nicotine Tob Res. 2016;18(1):17-24. doi: 10.1093/ntr/ntv037. PMID: 25746779
5. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung

cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. Eur Respir J. 2011;37(6):1466-73. doi: 10.1183/09031936.00035410. PMID: 21148233

6. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. Lung Cancer. 2007;56(1):125-34. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.11.015. PMID: 17196298
7. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3476-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0176. PMID: 19959698
8. Styn MA, Land SR, Perkins KA, Wilson DO, Romkes M, Weissfeld JL. Smoking behavior 1 year after computed tomography screening for lung cancer: Effect of physician referral for abnormal CT findings. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(12):3484-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0895. PMID: 19959699
9. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, Swensen SJ, Hurt RD. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. Cancer. 2005;103(10):2154-62. doi: 10.1002/cncr.21045. PMID: 15825210
10. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, Swensen SJ, Hurt RD. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. Cancer. 2003;98(11):2495-501. doi: 10.1002/cncr.11813. PMID: 14635086

参考文献

1. 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: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(10):971-87. doi: 10.1001/jama.2021.0377. PMID: 33687468 [published Online First: 2021/03/10]

10. CQ3_7. 不利益：精神的負担

肺がん検診の低線量 CT 検査の不利益として、検査に伴う精神的負担がある。また、近年は健康関連 QOL を評価した研究も実施されている参1)。

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 (RCT) の付随研究が 9 件[1-9]、コホート研究 2 件[10,11] 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[3] も 1 件実施されている。調剤データを用いた研究以外の研究は前向きに実施されているため、精神的負担の経時的変化を検討している。対象者はいずれも重喫煙者で肺がんリスクが高い人々であった。

短期的には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。特に、CT 検査陽性例は肺がんでなくても一時的に強い精神的負担を受ける。従って、不安などの心理的負担も検診の不利益として留意する必要がある。

1) 不安、抑うつ、がんに対する恐れなど

検診の精神的負担を評価するために、低線量 CT を実施した介入群と実施していない対照群との比較[1,3-6] や、CT 検査の結果別[1,2,5,8,10] に解析が行われていた。さらに、RCT やコホート研究の枠組みを使って、短期的な影響と長期的な影響を調べるために縦断的に調査が行われていた。

UK Lung Cancer Screening Trial では、介入群・対照群ともに six-item CSR-R 等の調査票を用いて CT 検査前後のがんに対する不安等を前向きに検討した。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かった。また、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[1]。NELSON 研究でも、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[5]。また、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、CT 検診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 1.01 (95%CI: 0.90-1.12) であった。一方、Rasmussen らは、介入群よりも対照群において失意や睡眠への影響が大きかったことを示した[4]。

Gareen らは CT 検査結果別に偽陽性・真陽性・偶発所見あり・真陰性の 4 群に分け、それぞれ不安を経時的に検討した。不安を評価する STAI スコアは CT 検査前と CT 検査 1 か月後、6 か月後に調査された。偽陽性・偶発所見あり・真陰性の 3 群の STAI スコアは CT 検査前と比べて、1 か月後と 6 か月後でも有意差はなかったが、真陽性群は不安スコアが有意に高かった[2]。Rasmussen らも COS-LC 質問票を用いて偽陽性群における精神的な影響を経時的に検討した。結果通知 1 か月後の偽陽性群の平均不安スコアと比較して、真陽性群の平均不安スコアは高かったが、両群に有意差はなかった[9]。

2）健康関連 QOL

低線量 CT 検査の検診受診者に対する負荷を定量化するために健康関連 QOL (Health-related Quality of Life) を評価した研究も 4 件報告されている[2,5,7,11]。健康関連 QOL は身体機能・メンタルヘルス・社会生活・役割機能が基本要素となっており、がん検診の不利益評価では身体機能とメンタルヘルスが主に評

価されていた。調査票は SF-36 [2]、 SF-12 と EuroQoL questionnaire (EQ-5D)[5,7,11] が使用されていた。

介入群と対照群の健康関連 QOL の変化を比較した場合、身体機能スコアとメンタルヘルススコアの有意差は認められなかった [5]。また、CT 検査の結果別に健康関連 QOL の変化を比較した場合、真陽性群の健康関連 QOL は身体機能スコアとメンタルヘルススコアともに低下した。一方、偽陽性群や indeterminate group (5-10mm 径の小さな腫瘤、3-4 か月後に再検査実施予定) も軽度の身体機能スコアとメンタルヘルススコアの低下を示した [2,7] が、統計学的に有意ではなかった [11]。

文献

1. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McRonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MK, Rintoul RC, Screaton 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
2. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle 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
3. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Nørgård 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
4. 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
5. 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
6. 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. Print 2012. PMID: 2238211
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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 Group. 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

参考文献

1. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021;325(10):971-87. doi: 10.1001/jama.2021.0377. PMID:33687468

11. CQ3_8. 不利益：偽陽性による追加検査・治療

1. 背景

肺がんの早期発見を意図した低線量の胸部 CT により結節影等の異常所見が認められた場合、更なる精査・フォローアップによる確定診断を行う必要がある。検査・治療として、フォローアップの CT、PET-CT、CT ガイド下経皮肺針生検、気管支鏡検査、外科手術が挙げられる。真に肺がんに罹患している患者は低線量 CT 検診による肺がんの早期発見の恩恵を受けることができる一方、偽陽性であった場合、不要な検査・治療を受けることになり、結果的には受診者に不利益をもたらす。

2. 方法

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)の Key Questions 4 and 5. Harms of Screening, Workup, or Surveillance の False-Positive Results and Followup Evaluations の採用文献を組み入れた [1]。加えて、医中誌での検索および、USPSTF の検索対象期間以降の PubMed 検索から 1 人の研究者が対象文献を選択した。選択基準は、低線量 CT を用いた肺がん検診を行った 1 次研究とした。検索式の詳細は別途示す。

3. 結果

USPSTF から 15 件を組み入れたが [2-16]、追加検索により新たに採用した報告はなかった。研究の概略を**表 1** に示した。

追加的な処置の定義や処置の分類は研究によって様々であった。特に経皮的針生検や外科的処置による診断は気管支鏡による経気管支肺生検と比較してリスクが高い。スクリーニングを受けた全患者のうち、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中、処置は 0.5-1.3%(切除は 0.1-0.5%)であった。

本邦からの報告はなかったが、肺癌診療ガイドライン(2021 年版)[17]では、肺がんを疑う肺末梢病変、特に小型病変で経気管支肺生検による診断が困難な症例に対しては、空気塞栓や胸膜播種などの重篤な合併症の可能性を考慮のうえで、CT ガイド下経皮肺針生検を行うことが提案されている。主たる合併症は気胸(1-52%)と喀血(0.32-23%)[18-21]で、頻度は少ないものの重篤な合併症として空気塞栓(0.06-0.4%)[18, 22, 23]、胸膜播種(0.06-25%)[18, 22, 24-27]があり、経気管支肺生検と比較してリスクが高い。また、同ガイドラインでは、肺がんを疑う肺末梢病変への胸腔鏡、開胸による生検は、気管支鏡や経皮針生検と比較して侵襲が大きいため、その必要性を十分に考慮したうえで行うよう提案されている。外科的処置による診断は、全身麻酔が必要で侵襲性が高く、手術による死亡率は 0-0.5%、合併症の頻度は 3-9.6%で、その内訳は、無気肺、肺炎、エアリークが含まれる [28]。

表 1. USPSTF で採用された偽陽性による追加検査・治療に関する報告

Author, Year Country	Associated Trial Nodule Management (I-ELCAP or Lung RADS) N Participants Screened with LDCT	Needle Biopsies and Complications Following a False Positive Result Among Participants Screened with LDCT N (%)	Other Procedures and Complications Following a False Positive Result Among Participants Screened with LDCT N (%)	Surgical Procedures and Complications Following a False Positive Result Among Participants Screened with LDCT N (%)
Aberle, 2011 U.S.	NLST NA 26,722	66 (0.25) Most severe complication classified as major: 0 (0) Most severe complication classified as intermediate: 6 (0.02) Most severe complication classified as minor: 1 (0.004) Death within 60 days: 0 (0)	Bronchoscopy: 227 (0.85) Most severe complication classified as major: 2 (0.007) Most severe complication classified as intermediate: 9 (0.034) Most severe complication classified as minor: 0 (0) Death within 60 days: 4 (0.015)	Thoracotomy, thoracoscopy, or mediastinoscopy: 164 (0.61) Most severe complication classified as major: 9 (0.034) Most severe complication classified as intermediate: 13 (0.049) Most severe complication classified as minor: 4 (0.015) Death within 60 days: 2 (0.007)
Becker, 2012 Germany	LUSI NA 2,029	9 (0.44)	NR	NR
Church, 2013 U.S.	NLST NA 26,715	Bronchoscopy, with biopsy: 108 (0.40)	Bronchoscopy, without biopsy: 42 (0.16) Other procedure: 122 (0.46)	Mediastinoscopy or mediastinotomy: 12 (0.045) Thoracoscopy: 38 (0.14) Thoracotomy: 41 (0.15)

Croswell, 2010 U.S.	NA NA 1,610	NR	Bronchoscopy (minimally invasive): 25 (1.55) Lung biopsy, mediastinoscopy, mediastinotomy, thoracentesis, or VATS thoracoscopy (moderately invasive): 20 (1.24)	Lung resection and thoracotomy (major surgical procedure): 8 (0.50)
Field, 2016 U.K.	UKLS Trial NA 1,994	7 (0.35)	EBUS: 1 (0.05)	NR
Infante, 2011 Italy	DANTE NA 1,276	NR	NR	Total surgical procedure: 17 (1.33) Mediastinoscopy: 3 (0.24) VATS wedge resection: 7 (0.55) Open wedge resection: 6 (0.47) Open segmentectomy:1 (0.08)
Lopes Pegna, 2013 Italy	ITALUNG I-ELCAP 1,406	1 (0.07)	NR	Surgical resection: 4 (0.28)
Menezes, 2010 Canada	NA I-ELCAP 3,352	3 (0.09) Pneumothorax: 1 (0.03)	NR	NR
Pinsky, 2014 U.S.	NLST NA **Under 65 Cohort**	NR Total complications: Year 0: 18 (0.07)	Invasive Procedures / Total Complications / Major Complications **Under 65**	**Under 65** Baseline: 60 (0.31) Year 1: 34 (0.19)

	Year 0: 19,306 Year 1: 18,184 Year 2: 17,798 Total: 55,288 LDCTs **65+ Cohort** Year 0: 7,003 Year 1: 6,531 Year 2: 6,304 Total: 19,838 LDCTs	Year 1: 16 (0.06) Year 2: 13 (0.05) Note: these were reported as complications for invasive procedures and NR how many were attributable to biopsies.	Year 0: 168 (0.87) / 10 (0.05) / 1 (0.01) Year 1: 84 (0.46) / 14 (0.08) / 2 (0.01) Year 2: 73 (0.41) / 8 (0.04) / 3 (0.02) Total: 325 (0.59) / 32 (0.06) / 6 (0.01) **65+** Year 0: 86 (1.23) / 8 (0.11) / 2 (0.03) Year 1: 44 (0.67) / 2 (0.03) / 2 (0.03) Year 2: 47 (0.75) / 5 (0.08) / 2 (0.03) Total: 177 (0.89) / 15 (0.08) / 6 (0.03) Of all LDCTs, invasive procedures after false-positive screens: 3.3% vs. 2.7% for those ≥65 vs. <65 (p=0.039).	Year 2: 25 (0.14) Total: 119 (0.22) **65+** Baseline: 29 (0.41) Year 1: 17 (0.26) Year 2: 18 (0.29) Total: 64 (0.32)
Swensen, 2005 U.S.	NA NA 1,520	NR	NR	13 (0.86) participants underwent 15 surgeries Surgical mortality: 0 (0)
van 't Westeinde, 2012 Netherlands/Belgium	NELSON NA 7,915	NR	Bronchoscopy: 121 (1.53)	NR
Veronesi, 2008 Italy	NA NA 5,201	NR	NR	Surgical biopsy: 15 (0.29)

Veronesi, 2012 Italy	COSMOS NA 5,203	29 (0.56)	NR	NR
Wagnetz, 2012 Canada	NA I-ELCAP 4,782	20 (0.42)	NR	VATS: 5 (0.10)
Walker, 2015 U.S.	NA Lung-RADS 1,654	NR	NR	5 (0.30) Surgery-related deaths: 0 (0)

文献

1. 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 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Mar. Report No.: 20-05266-EF-1. PMID: 33750087
2. National Lung Screening Trial Research Team, 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. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Pilz L, Eichinger M, Optazaite 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
4. National Lung Screening Trial Research Team, 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
5. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;152(8):505-12, W176-80. doi: 10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007. PMID: 20404381
6. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Green BA, Holemans JA, Kavanagh T, Kerr KM, Ledson M, Lifford KJ, McRonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MK, Rintoul RC, Screaton 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
7. Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morenghi E, Passera E, Lutman FR, Bottoni E, Cariboni U, Errico V, Voulaz E, Ferraroli G, Testori A, Inzirillo F, Chiarenza M, Roncalli M, Cavuto S, Chiti A, Alloisio M, Ravasi G; DANTE Study Group. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. J Thorac Oncol. 2011;6(2):327-35. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f523. PMID: 21178639
8. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, Pistelli F, Comin C,

Deliperi A, Grazzini M, Innocenti F, Maddau C, Vella A, Vaggelli L, Paci E, Mascalchi M; ITALUNG Study Research Group. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. J Thorac Oncol. 2013;8(7):866-75. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828f68d6. PMID: 23612465

9. 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
10. 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
11. 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
12. van 't Westeinde SC, Horeweg N, Vernhout RM, Groen HJM, Lammers JJ, Weenink C, Nackaerts K, Oudkerk M, Mali W, Thunnissen FB, de Koning HJ, van Klaveren RJ. The role of conventional bronchoscopy in the workup of suspicious CT scan screen-detected pulmonary nodules. Chest. 2012;142(2):377-384. doi: 10.1378/chest.11-2030. PMID: 22302298
13. 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
14. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durli I, Bertolotti R, Spaggiari L. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;157(11):776-84. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00005. PMID: 23208167
15. Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, Paul NS, Wagnetz D, Keshavjee S, Roberts HC. CT screening for lung cancer: implication of lung biopsy recommendations. AJR Am J Roentgenol. 2012 ;198(2):351-8. doi: 10.2214/AJR.11.6726. PMID: 22268177
16. Walker BL, Williamson C, Regis SM, McKee AB, D'Agostino RS, Hesketh PJ, Lamb CR, Flacke S, Wald C, McKee BJ. Surgical Outcomes in a Large, Clinical, Low-Dose Computed Tomographic Lung Cancer Screening Program. Ann Thorac Surg. 2015;100(4):1218-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.112. PMID: 26209493
17. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2021 年版. 2021/01/18. ISBN 978-4-307-20419-4.

18. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, Eguchi K, Kuriyama K, Sakai F, Noguchi M, Murata K, Murayama S, Mochizuki T, Mori K, Yamada K. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. Eur J Radiol. 2006;59(1):60-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.02.001. PMID: 16530369
19. Zhan P, Zhu QQ, Miu YY, Liu YF, Wang XX, Zhou ZJ, Jin JJ, Li Q, Sasada S, Izumo T, Tu CY, Cheng WC, Evison M, Lv TF, Song Y; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and CT-guided transthoracic lung biopsy for the diagnosis of peripheral lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2017;6(1):23-34. doi: 10.21037/tlcr.2017.01.01. PMID: 28331821
20. Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, Lee JH, Kim Y, Shim SS, Chang JH. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0191590. doi: 10.1371/journal.pone.0191590. PMID: 29357388
21. Yang JS, Liu YM, Mao YM, Yuan JH, Yu WQ, Cheng RD, Hu TY, Cheng JM, Wang HY. Meta-analysis of CT-guided transthoracic needle biopsy for the evaluation of the ground-glass opacity pulmonary lesions. Br J Radiol. 2014;87(1042):20140276. doi: 10.1259/bjr.20140276. PMID: 25051977
22. Ibukuro K, Tanaka R, Takeguchi T, Fukuda H, Abe S, Tobe K. Air embolism and needle track implantation complicating CT-guided percutaneous thoracic biopsy: single-institution experience. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(5):W430-6. doi: 10.2214/AJR.08.2214. PMID: 19843723
23. Hiraki T, Fujiwara H, Sakurai J, Iguchi T, Gobara H, Tajiri N, Mimura H, Kanazawa S. Nonfatal systemic air embolism complicating percutaneous CT-guided transthoracic needle biopsy: four cases from a single institution. Chest. 2007;132(2):684-90. doi: 10.1378/chest.06-3030. PMID: 17699141
24. Wang T, Luo L, Zhou Q. Risk of Pleural Recurrence in Early Stage Lung Cancer Patients after Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy: A Meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:42762. doi: 10.1038/srep42762. PMID: 28202941
25. Kim JH, Kim YT, Lim HK, Kim YH, Sung SW. Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(5):828-32. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00095-2. PMID: 12754041
26. Robertson EG, Baxter G. Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: the real story! Clin Radiol. 2011;66(11):1007-14. doi: 10.1016/j.crad.2011.05.012. PMID: 21784421
27. Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(6):W678-82. doi:

10.2214/AJR.10.4659. PMID: 21606253

28. Jiménez MF; Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19(5):562-5. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00650-9. PMID: 11343931

Ⅶ. 科学的根拠：CXR

1. CQ1_1 胸部 X 線検診および喀痰細胞診検診による有効性評価：ランダム化比較対照試験

1) 研究の同定

Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) は 2016 年に肺がん検診ガイドラインを更新する目的で低線量 CT に加え、胸部 X 線(CXR)および喀痰細胞診の有効性についてもシステマティックレビューを実施した[参 1)]。本レビューは 2013 年に発表されたコクライングループのメタアナリシス[参 2)]と USPSTF2013 エビデンスレビュー[参 3)]を基本とし、2015 年 3 月末まで CENTRAL、Ovid MEDLINE、EMBASE を使用して検索をアップデート、これらの検診モダリティの有効性を評価したランダム化比較対照試験(RCT)を採用した。今回はこのレビューの結果を用いて検討する。

2）研究特性

文献検索では合計 7 件の RCT が同定された[1-7](米国 5 件、英国 1 件、チェコ 1 件(**表 1**))。米国で 1990 年代に実施された PLCO[1)]を除き、6 件の研究は 1960-1970 年代に実施された古い研究である。サンプルサイズは PLCO(約 15 万人)[1)]と英国の NLS(約 5.5 万人)[3)]の 2 件を除き、1 万人程度までの小規模研究であった。米国の 2 件(PLCO[1)]と KFS[2)])は男女両性を含む一般的なリスク集団(現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者を含む)を対象としたが、残り 5 件は男性に限定し、ハイリスク集団に対して研究が実施された。

比較された検診プログラムは全体に異質であったが、2 件は CXR 対検診なし[1,2)]、2 件は CXR のみ対 CXR と喀痰細胞診の併用(喀痰細胞診の上乗せ効果)[6, 7)]、1 件は CXR 検診のみによる検診頻度の比較(高頻度対低頻度)[3)]、残りの 2 件は CXR と喀痰細胞診併用による検診頻度の比較(高頻度対低頻度)[4, 5)]に大別される。検診介入期間は 3-17 年と多様であり、経過観察期間は 2 年から 20.5 年と研究間の比較同等性としては異質であった。

3）バイアスのリスク

バイアスの程度はコクランのリスク評価ツールで吟味した(**表 2**)。3 件が低リスク[1,6,7)]、3 件は記載不良に基づきリスク不明[3-5)]、1 件は高リスクであり[2)]、ランダム化の問題と介入群間でコンタミネーションによる過小評価の可能性があった。

4）肺がん死亡率減少効果

7 件の RCT 全件で肺がん死亡率を評価していた[1-7)]。すべての研究で特定の検診方法が比較対照となった方法と比べて明らかに肺がん死亡率を減少させる証拠は得られなかった(**図 1**)。唯一、米国で実施された JHS[6)]では X 線のみの検診と比較して、CXR と喀痰細胞診を併用したほうが(つまり喀痰細胞診の上乗せ効果)肺がん死亡率が減少する傾向(肺がん死亡率は CXR 細胞診併用群 141/5,226(2.71%)、CXR 単独群 173/5,161(3.35%); 相対リスク= 0.80;

95%信頼区間 0.65-1.00)にあったが、他研究(米国で実施された MSK[7])では再現されなかった。

5）全死因死亡率減少効果

全死因死亡率が評価されたのは 5 件の RCT のみであった[1,2,4,5,7]。肺がん死亡率と同様に、全死因死亡率についても 5 件の研究では特定の検診方法が比較対照となった方法と比べて明らかに減少したという証拠は得られなかった(図 2)。チェコで実施された RCT では、CXR と喀痰細胞診による併用検診を頻回に実施すると、低頻度で実施した場合と比較して逆に全死因死亡率が増加する傾向があった(併用高頻度群 341/3,174(10.7%)、併用低頻度群 293/3,174(9.2%); 相対リスク= 1.16; 95%信頼区間 1.00-1.35)。

文献

1. 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; PLCO Project Team. 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
2. Dales LG, Friedman GD, Collen MF. Evaluating periodic multiphasic health checkups: a controlled trial. J Chronic Dis. 1979;32(5):385-404. doi: 10.1016/0021-9681(79)90080-8. PMID: 109452
3. Study NL. Lung cancer detection by chest x-rays at six-month intervals. N S Med Bull. 1970;49(1):14-5. PMID: 5262952
4. Kubík A, Haerting J. Survival and mortality in a randomized study of lung cancer detection. Neoplasma. 1990;37(4):467-75. PMID: 2234207
5. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. J Natl Cancer Inst. 2006;98(11):748-56. doi: 10.1093/jnci/djj207. PMID: 16757699
6. Baker RR, Tockman MS, Marsh BR, Stitik FP, Ball WC Jr, Eggleston JC, Erozan YS, Levin ML, Frost JK. Screening for bronchogenic carcinoma: the surgical experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;78(6):876-82. PMID: 502570
7. Flehinger BJ, Kimmel M. The natural history of lung cancer in a periodically screened population. Biometrics. 1987;43(1):127-44. PMID: 3567302

参考文献

1. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Prev Med. 2016;89:301-14. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.04.015. PMID: 27130532
2. 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
3. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, Zakher B, Fu R, Slatore C. Screening for Lung Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jul. Report No.: 13-05188-EF-1. PMID: 24027793

表 1. 採用された RCT の研究特性

主要論文ID (研究名) [国]	リクルート年	対象者	対象年齢 (男%)	介入(モダリティ、間隔、合計回数、介入期間)	経過観察期間(年)
CXR 検診 対 検診なし					
Oken 2011[1] (PLCO) [USA]	1993-2001	喫煙者(10%)、過去喫煙者(42%)、喫煙なし(45%)	55-74 (50 vs. 50)	77,445 (CXR逐年計4回3年) vs. 77,456 (usual care)	13
Dales 1979[2] (KFS) [USA]	1964	喫煙者(17%)、非喫煙者(83%)	35-54 (46 vs. 48)	5,156 (CXRを含むMHC逐年16年) vs. 5,557 (usual care; 希望者MHC可)	16
CXR 検診同士の頻度比較（高頻度 対 低頻度）					
NLS 1970[3] (NLS) [UK]	1960	職域検診; 喫煙者(69%)、過去喫煙者(19%)、非喫煙者(12%)	40-74 (100)	29,723 (CXR**6か月毎 6 回** 3 年) vs. 25,311 (CXR**3年 毎2回**3年)	2
CXR+SC 検診同士の頻度比較（高頻度 対 低頻度）					
Kubik 1990[4] (Czech) [Czech]	1976	喫煙者(100%); 喫煙平均30-32年	40-64 (100)	3,171 (CXR+SC**6か月毎7回**3年後 CXR逐年3回3年) vs. 3,174 (CXR+SC**3年毎2回**3年後CXR逐年3回3年)	6
Marcus 2006[5] (MLP) [USA]	1971	喫煙者(100%)20年以上の喫煙者(97%)	45- (100)	4,618 (CXR+SC**4か月毎18回** 6年) vs. 4,593 (CXR+SC **逐年（推奨）**)	20.5
CXR+SC 対 CXR のみ					
Baker 1979[6] (JHS) [USA]	1973	喫煙者(100%); 25-49PY (41%)、50-74PY (33%)、>75PY (20%)	45- (100)	5,161 (CXR逐年5-7回5-7年**+ SC4か月毎 15-21 回 5-7 年**) vs. 5,226 (CXR逐年5-7回5-7年)	9
Flehinger 1987[7] (MSK) [USA]	1974	喫煙者(100%); 25-49PY (40%)、50-74PY (33%)、>75PY (18%)	45- (100)	5,072 (CXR逐年5回5年**+ SC4か月毎15回 5 年**) vs. 4,968 (CXR逐年5回5年)	9

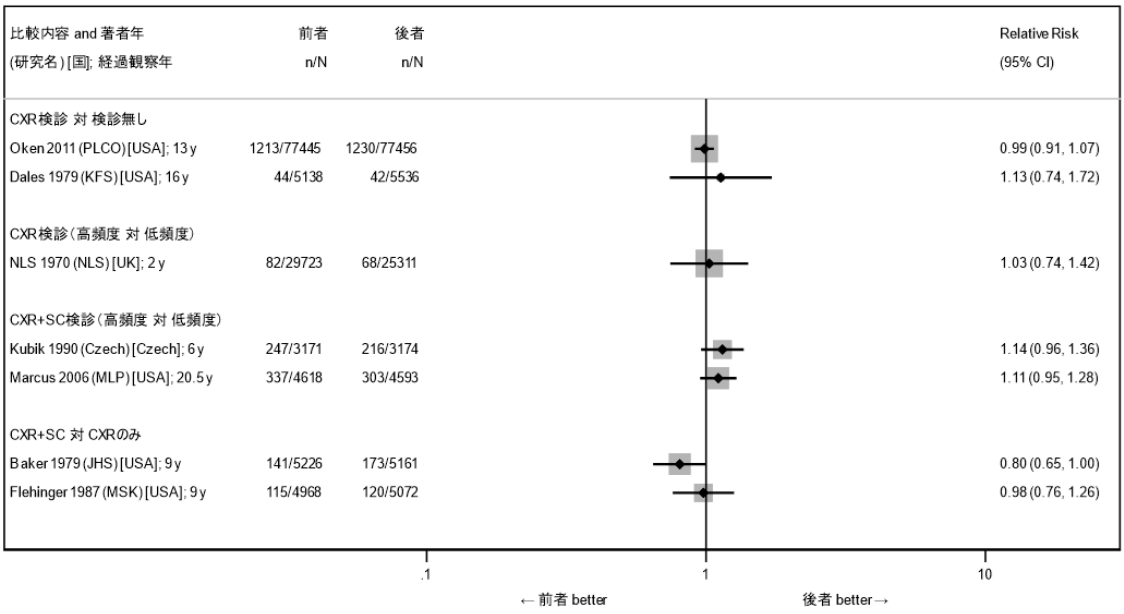
Czech = Czech Study; CXR = chest X-ray; KFS = Kaiser Foundation Study; JHS = Johns Hopkins Study; MHC = Multiphasic Health Checkup; PY = pack-years(心電図、血圧、聴力検査、視力検査、呼吸機能検査、CXR、マンモグラフィ(48 歳以上の女性)、検尿、採血検査、子宮頚部細胞診(全女性)、S 状結腸鏡(>40 歳)、診察と結果説明); MLP = Mayo Lung Project; MSK = Memorial Sloan-Kettering Study: NLS = North London Study; PLCO = Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; SC = sputum cytology

表 2. バイアスのリスク評価

主要論文 ID (研究名) [国]	ランダム化	割付隠匿	アウトカム評価	データ欠損	選択報告	その他	RoB
CXR 検診 対 検診なし							
Oken 2011[1] (PLCO) [USA]	L	U	L	L	L	L	L
Dales 1979[2] (KFS) [USA]	H (登録番号での割付)	U	L	H (未報告)	L	H (希望者へ MHC 実施の可能性 (コンタミネーション))	H
CXR 検診同士の頻度比較（高頻度 対 低頻度）							
NLS 1970[3] (NLS) [UK]	L	U	U	L	L	L	U
CXR+SC 検診同士の頻度比較（高頻度 対 低頻度）							
Kubik 1990[4] (Czech) [Czech]	L	U	U	U	L	L	U
Marcus 2006[5] (MLP) [USA]	U	U	L	L	L	L	U
CXR+SC 対 CXR のみ							
Baker 1979[6] (JHS) [USA]	L	U	L	L	L	L	L
Flehinger 1987[7] (MSK) [USA]	L	L	L	L	L	L	L

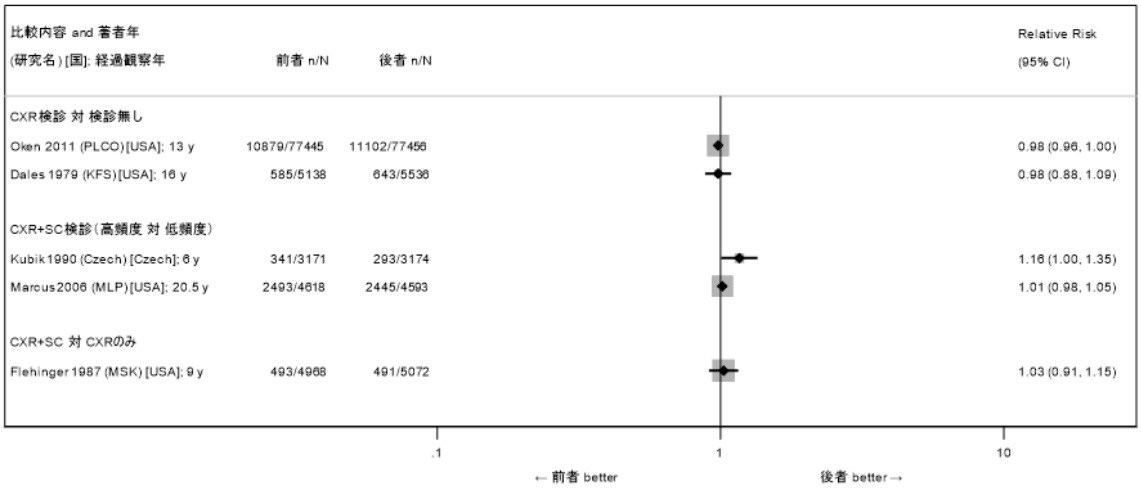
H: high risk; L: low risk; U: unclear risk

図 1. 肺がん死亡率減少効果



Czech = Czech Study; CXR = chest X-ray; KFS = Kaiser Foundation Study; JHS = Johns Hopkins Study; MLP = Mayo Lung Project; MSK = Memorial Sloan-Kettering Study: NLS = North London Study; PLCO = Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; SC = sputum cytology

図 2. 全死因死亡率減少効果



Czech = Czech Study; CXR = chest X-ray; KFS = Kaiser Foundation Study; JHS = Johns Hopkins Study; MLP = Mayo Lung Project; MSK = Memorial Sloan-Kettering Study: NLS = North London Study; PLCO = Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; SC = sputum cytology

2.PLCO の評価

1）PLCO 結果の概要

2011 年に報告された PLCO による胸部 X 線検診の結果は、本研究の最終評価として報告された[1)]。本研究では胸部 X 線が定期的提供される介入群 77,445 人と通常医療を行う対照群 77,456 人を 13 年間追跡した結果を報告した。介入群で行われた胸部 X 線検査は現在喫煙者と過去喫煙者はベースラインを含め毎年 4 回実施された。一方、非喫煙者については 1993 年から 1995 年 4 月までは胸部 X 線検査は 4 回実施されたが、以降にリクルートされた者には 3 回のみの提供となった。PLCO 全体でリクルートが行われた関係上、対象者には喫煙者･非喫煙者の両者が含まれている。介入群における現喫煙者 10.4%、過去喫煙者 42.0%、非喫煙者 45.1%であり、対照群と同等であった。介入群の検診遵守率はベースラインでは 86.6%ったが、検診受診はラウンド毎に低下した。要精検率はベースラインでは 8.9%だが、ラウンド毎に低下した。13 年間の追跡結果、累積罹患率は介入群 20.1（/1 万人年）、対照群 19.2（/1 万人年）と両者ほぼ同等であった（相対リスク 1.05，95%CI: 0.98-1.12）。また、累積死亡率は介入群 14.0（/1 万人年）、対照群 14.2（/1 万人年）と両者ほぼ同等であった（相対リスク 0.99，95%CI: 0.87-1.22）。PLCO の対象がん（前立腺がん、肺がん、大腸がん、卵巣がん）を除いた累積死亡率は介入群 105.2（/1 万人年）、対照群 107.1（/1 万人年）と両者ほぼ同等であった（相対リスク 0.98，95%CI: 0.95-1.01）。

2) 評価時点の問題点

PLCO 研究は複数のモダリティによる複数のがん検診の評価を行う大規模研究であり、PSA による前立腺がん検診、シグモイドスコピーによる大腸がん検診、超音波による卵巣がん検診、CXR による肺がん検診が評価対象であった。4 つの検診の評価を同時に行った[2)]。しかし、一方で検診介入の時期や追跡期間については、一律に設定されていた。対象となるがんにはそれぞれ固有の自然史があり、検診モダリティの前臨床期間は異なるが、最終的な結果判定の期間は比較的長く 13-17 年に設定されていた。PLCO の成果はがん種毎に報告され、前立腺がん検診では、追跡期間ごとに複数回報告されている。一方、胸部 X 線は 13 年間追跡の 1 報に留まっている。本報告のなかで、著者は 2010 年 10 月の PLCO 会議で NLST と同時期に成果を公表する公衆衛生学的意義から、13 年以上の追跡は行わず、成果公表をするに至った経緯が記載されている[1)]。すなわち、PLCO の評価時点は研究立案時には定められておらず、胸部 X 線検診については追跡期間を経て恣意的に決定され、胸部 X 線検診の特異性や肺がんの前臨床期間は考慮されていなかった。

3）減弱効果とその影響

がん検診は前臨床期に症状発現に先駆けてがんを発見することにより、早期発見により早期治療が可能となる。しかし、臓器や検診方法により、がん検診の効果が持続する期間は異なっている。効果の持続する期間は検診介入終了後、前臨床期の期間までに限定される。前臨床期間を超えて追跡を行った場合、がん検診の効果は徐々減弱する。追跡期間の延長による効果の減弱は乳がん検診でも指摘されている[3-5)]。検診終了後には新たに発生するがんやその死亡が紛れ込むことから、検診相終了後の追跡期間における評価には注意が必要である。その問題を避ける方法として、検診相で検出されたがんに限定し追跡を行い、評価する方法が開発されている。このため、効果の減弱を踏まえた解析が感度分析として報告され

ているが[7,8]、同法はNLSTだけでなくマンモグラフィの再評価にも用いられている[9-12]。

PLCOと並行して行われたNLSTについては、初回の報告が追跡期間6.5年、次いで12年間に追跡を延長した報告が公表された[9,13]。その結果、初回の経過観察6.5年の報告で低線量CT(LDCT)検診による死亡率減少効果が11%になった。この背景としては、初回の報告では検診終了後の追跡期間が短く、LDCT検診の最大効果が観察されるタイミングで肺がん死亡率減少が評価された可能性がある。LDCT検診のリードタイムは5-9年との推計がある[14,15]が、検診6.5年の追跡期間では検診終了からの追跡期間が3年であり、3回の検診介入の効果が重複し、より大きな効果が期待できる。一方、追跡延長後に報告された成果はLDCT検診の前臨床期を超えた長期の追跡となったことから、効果の減弱が認められた。

4）PLCOその他の問題点

祖父江はPLCOの解釈について、さらに以下の2点を指摘している[16]。検診介入後の観察期間の不均衡について指摘している。13年間の追跡期間のうち、最初にリクルートされた場合には13年間の追跡が可能であっったにに対して、最後にリクルートされた対象者は8年間しか追跡は行われていなかった。すべての症例が追跡されている期間である7-8年目まで点推定値で肺がん死亡率が確認されている（表）。従って、フルコホートがほぼ均等追跡されている7-8年目までの結果を用いるべきとしている。2点目は、過剰診断が極めて低い点である。Mayo Lung Projectでは28年間で介入群の肺がん罹患は28年間で1.17倍と報告されているが、PLCOでは13年間で1.05倍に過ぎない。両群の累積肺がん罹患率が同等となる以前の1-5年目までは介入群の累積罹患率は対照群を上回っている。しかし、本報告ではPLCOでは多くにがんが見逃されているのか、評価時点の問題なのについて明確な説明がない。

5）PLCOにおける減弱効果

胸部X線のリードタイムは1-4年とLDCT検診に比べさらに短いことから[17-21]、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線検診による死亡率減少効果は認められていない(RR=1.05, 95%CI: 0.98-1.12)[1]。しかし、中間解析として行われた追跡5年目では介入群と対照群の肺がん累積罹患率は同等であり、追跡6年目では肺がん死亡率も11%減少している(RR=0.89, 95%CI:0.80-1.00)。

また、NLSTの対象に組み入れられた喫煙者についても6年間の追跡で6%の肺がん死亡率減少効果を認めたが、統計学的には有意ではなかった(RR=0.94, 95%CI:0.81-1.10)[2]。胸部X線検診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年の解析はほぼ妥当と考えられる。従って、PLCOにおいて胸部X線検診の肺がん死亡率減少効果は10%程度見込めると考えられる[16]。

文献

1. 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; PLCO Project Team. 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: 22031MiettinenMiettinen728

2. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team.Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials. 2000 Dec;21(6 Suppl):273S-309S. doi: 10.1016/s0197-2456(00)00098-2.PMID: 11189684
3. 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
4. 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
5. 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
6. Duffy SW, Smith RA.J Med Screen.A note on the design of cancer screening trials. 2015 Jun;22(2):65-8. doi: 10.1177/0969141315577847. PMID: 25767104
7. 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
8. Etzioni R, Self SG. On the catch-up time method for analyzing cancer screening trials. Biometrics. 1995;51(1):31-43. PMID: 7766785
9. National Lung Screening Trial Research Team. 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
10. 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
11. Bjurstam NG, Björneld 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
12. 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
13. National Lung Screening Trial Research Team; 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 JRD, 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
14. Ten Haaf K, de Koning H. 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
15. Maldonado SG, 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
16. 祖父江友孝．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; 156-159.
17. 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
18. Chien CR, Lai MS, Chen THH. 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
19. 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
20. 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):10.18103/mra.v9i5.2399. doi: 10.18103/mra.v9i5.2399. PMID: 34765725
21. 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

表 1. PLCO における追跡期間別累積肺がん罹患率・死亡率　（PLCO 研究より作表）

追跡期間（年）		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
肺がん罹患														
介入群	累積罹患数	181	304	441	583	692	808	981	1124	1268	1408	1544	1633	1696
	観察人年	76617	152416	227322	301309	374374	446481	517521	587405	655538	718389	771188	812963	844011
	累積罹患率（/10000PY）	23.6	19.9	19.4	19.3	18.5	18.1	19	19.1	19.3	19.6	20	20.1	20.1
対照群	累積罹患数	109	235	377	504	653	790	923	1084	1232	1358	1465	1563	1620
	観察人年	76507	152495	227549	301699	374873	446975	517940	587701	655718	718398	718147	812834	843762
	累積罹患率（/10000py）	14.2	15.4	16.6	16.7	17.4	17.7	17.8	18.4	18.8	18.9	20.4	19.2	19.2
累積罹患比（介入群/対照群）		1.66	1.29	1.17	1.16	1.06	1.02	1.06	1.04	1.03	1.04	0.98	1.04	1.05
肺がん死亡														
介入群	累積罹患数	36	113	196	292	378	480	582	711	838	937	1070	1150	1213
	観察人年	77208	154053	230270	305833	380691	454773	527937	600004	670274	736098	789540	832441	864227
	累積死亡率（/10000py）	4.7	7.3	8.5	9.5	9.9	10.6	11	11.8	12.5	12.7	13.6	13.8	14
対照群	累積罹患数	30	111	198	301	426	527	639	761	884	987	1076	1162	1230
	観察人年	77286	154116	230348	305902	380725	454718	527804	599790	669955	734523	734523	831678	863330
	累積死亡率（/10000py）	3.9	7.2	8.6	9.8	11.2	11.6	12.1	12.7	13.2	13.4	14.6	14	14.2
累積死亡比（介入群/対照群）		1.2	1.02	0.99	0.97	0.89	0.91	0.91	0.93	0.95	0.95	0.93	0.99	0.99

3. CQ1_2 胸部 X 線検診による有効性評価：コホート研究

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版以降に、イタリアからコホート研究(PRE.DI.CA study)[1,2]の報告があった。45-75 歳の喫煙者を対象とし、検診参加群 1,244 人と検診非参加群 4,571 人に年 1 回の胸部 X 線を 4 回提供した。検診参加群の受診率は 21%であり、検診非参加群に比べ、喫煙者がより多かった。9.5 年間の追跡結果、検診参加群の全死因死亡率は減少したが (Rate ratio 0.67, 95%CI: 0.53-0.84)、肺がん死亡率は検診非参加群を上回っていた(Rate ratio 1.40, 95%CI: 1.03-1.91)。検診参加群における他疾患の死亡率、全死因死亡率が減少していること、また検診参加者には現在喫煙者が多いことから、セルフセレクション・バイアスの影響を指摘している。

文献

1. Dominioni L, Imperatori A, Rovera F, Ochetti A, Paolucci M, Dionigi G (2000). Lung cancer screening in cigarette smokers in the province of Varese, Italy. Cancer. 2000;89(11 Suppl):2345-8. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2345::aid-cncr5>3.3.co;2-2. PMID: 11147609
2. Dominioni L, Rotolo N, Poli A, Paolucci M, Sessa F, D'Ambrosio V, Paddeu A, Mantovani W, Imperatori A. Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. J Thorac Oncol. 2010;5(4):428-35. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2efc7. PMID: 20142770

4. CQ1_3 胸部 X 線検診および喀痰細胞診検診による有効性評価：症例対照研究

1）症例対照研究の同定

検診プログラムがすでに導入された地域でランダム化比較対照試験を実施するのは不可能である[参 1)]。そこで、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2007 年版ではこのような地域でも実施可能である胸部 X 線(CXR)検診による症例対照研究について、わが国で実施された 6 件について評価した。本項ではこれらの研究結果について再検討し、メタアナリシスを行った。

2）研究特性

CXR 単独法または CXR と喀痰細胞診の併用法による検診プログラムが導入された地域で行われた 6 件の症例対照研究を評価対象とした。全国特定 50 地域からなる集団(全国コホート)1 件、特定の地方自治体コホート 5 件(神奈川県 1 件、宮城県 1 件、群馬県 1 件、新潟県 1 件、岡山県 1 件)(表 1)において症例対照研究が実施された[1-6)]。1980 年代のデータをもとに実施された全国コホート[1)]を除き、ほかの 5 件は 1990 年代に実施されている。肺がん死亡症例は地域のデータベースに登録されている情報から特定された 40-79 歳(2 件のみ 40-74 歳[1, 2)])であり、性・年齢・居住地をマッチングした対照例が抽出され、データ欠損のない症例を限定し最終的に約 1 : 3 から約 1 : 9 のペア集団において検診の有効性が評価された。

検診は地方自治体で実施されている検診モダリティであり、CXR 単独法が 2 件[2, 4)]、CXR と喀痰細胞診の併用法が 3 件[3, 5, 6)]、全国コホートからの研究は 74%(37/50)の地域が併用法、26%(13/50)の地域で CXR 単独法が実施されていた。サンプルサイズは症例が 121-412 人、対照例 536-3,490 人であり、3 件の研究では男性は重喫煙者のみ、女性では非重喫煙者に症例・対照ペアが限定されていた[1, 4, 5)]。

全研究で喫煙歴(喫煙指数)がマッチング因子に加えて調整され、肺がん死亡に対する検診の有効性が評価された。具体的には、死亡に至った肺がんの診断日より前方に特定の解析対象期間(1、 2、 3、 4…年間)における検診参加の有無（検診受診回数を問わず）、あるいは解析対象を肺がん診断前の特定の 1 年間のみ（診断前 X 年の 1 年間のみ)に限定した検診参加の有無と肺がん死亡の関連が条件付きロジスティック回帰分析により解析された。特定の解析方法を「主解析」と明確に報告してはいないが、全研究において診断直前 1 年間の検診参加の有無が主たる議論に取り上げられた。

3）バイアスの評価

バイアスの程度はコクランのリスク評価ツール(A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI))[参 2)]で吟味した(表 2)。1 件が高リスク(serious risk of bias)、ほかの 5 件は許容できない高リスクの可能性あり(critical risk of bias)と評価した。佐川研究を除く他の 5 件の研究では、欠損データによるバイアスのリスクが高いと評価した。

4）肺がん死亡率減少効果

6 件すべての症例対照研究で死亡原因となった肺がん診断から 1 年以内の検診参加の有無と肺がん死亡率の関連が評価されていた [1-6]。すべての研究で検診参加は肺がん死亡率が減少する傾向にあり(点推定値で調整オッズ比は 0.40～0.72)、4 件で肺がん死亡率は有意に減少していた(図 1)[2, 3, 5, 6]。これらの結果は男性のサブ解析でも同様であったが（図 2)、女性では信頼区間が広く、肺がん死亡率が有意に減少した研究は 2 件のみとなった（図 3）[1, 6]。

1990 年代に実施された 4 件の症例対照研究 [4-7]については全研究が全く共通の効果を有する（固定効果モデルに相当)と仮定し、単純にデータをプール化した合同解析が実施された [21]。全研究のプール解析での統合推定値は肺がん診断から 1 年以内の検診参加の有無と肺がん死亡率の関連は調整オッズ比で 0.56(95%信頼区間: 0.48-0.65)であり、男性(0.58, 95%信頼区間: 0.49-0.69))および女性(0.46, 95%信頼区間: 0.33-0.63))についても同様に統計学的に有意な結果であった。

症例群の組織型の記載がある 5 研究について、組織型別のメタアナリシスを行った。腺がんについて調整オッズ比は 0.58(95%信頼区間 : 0.42-0.80) （図 4)、扁平上皮がん 0.59(95%信頼区間：0.38-0.92)とともに統計学的に有意な結果であった（図 5)。

文献

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

参考文献

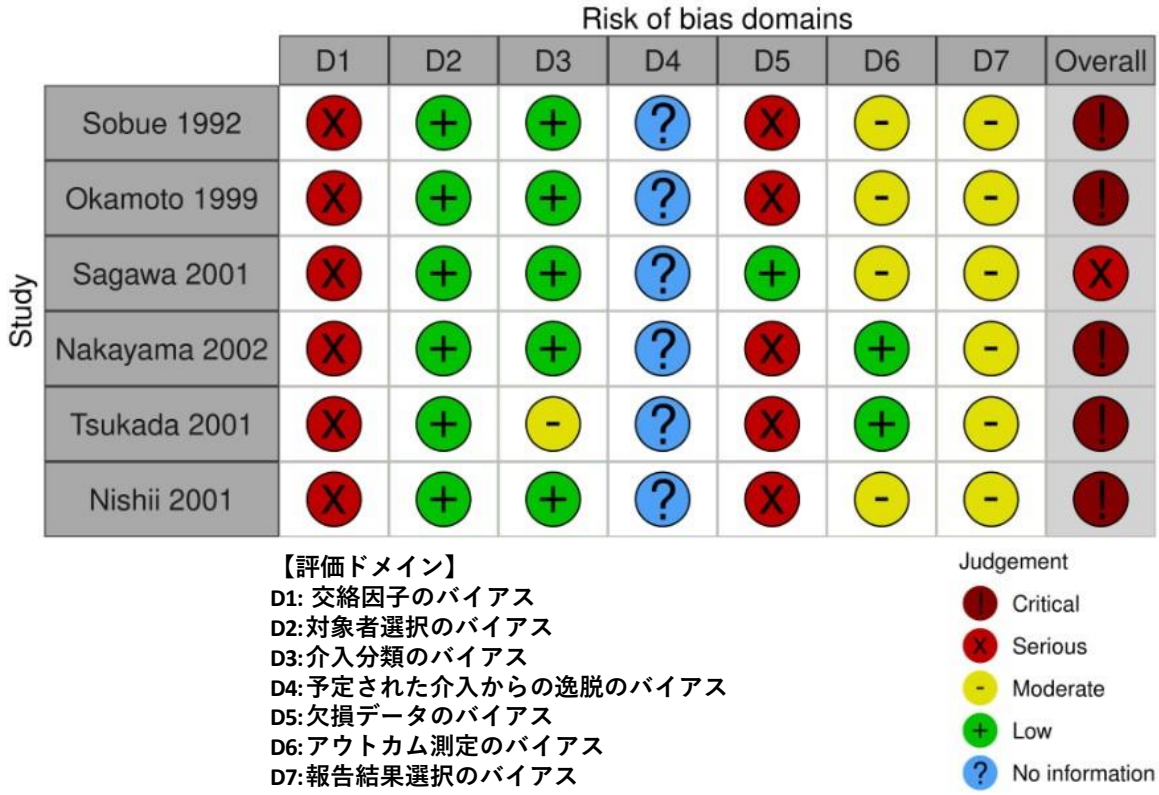
1. Raffle AE, Gray JAM. Screening: Evidence and Practice. Oxford University Press 2019. ISBN 0198805985, 9780198805984.
2. Sterne JAC, Higgins JPT and Barney C Reeveson behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non- Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from http://www.riskofbias.info

表 1. 肺がん X 線検診の有効性について本邦で実施された症例対照研究

研究 ID (症例特定年)	研究地域	症例(情報源); 対象年齢	対照(マッチング因子)	検診内容	検診把握(対象年)	時間変化に伴う検診参加	有症状者対応	自己選択バイアス	交絡因子補正	その他
Sobue 1992 (1981-88)	全国 50 地域	肺がん死亡(死亡登録); 40-74 歳	1:20 で調査(性・年齢・居住地・喫煙状態)→データ有症例選択	逐年 **X 線**＋細胞診(37/50 地域); 逐年レントゲン (13/50 地域)	検診登録(肺がん診断日の過去 5 年)	回数にかかわらず該当期間(診断前 1、2、3、4、5 年間)における有無(統計モデルでの対応なし)	検診発見がん症例も検診群として解析	交絡調整以外の対応なし	性、年齢、居住地、喫煙係数重度 8 群、プログラム外検診、診療歴	性、年齢、居住地以外の調整因子は問診聴取(欠損値 : 他の検診参加 32-40%欠損);選択バイアス(男性重喫煙者のみ、女性非重喫煙者のみ); 職域検診対象症例は除外; 検診以外の介入(精密検査、治療法)が古い可能性あり
Okamoto 1999 (1984-93; 1991-93)	神奈川県	肺がん死亡(がん登録); 40-74 歳	1:10 (性・年齢・居住地)→1:3 ランダム選択	逐年 **X 線**	検診登録(1984-1993; 1991-1993)	該当年度 1 年間のみ(診断前 X 年)における有無(統計モデルでの対応なし)	記載なし	交絡調整以外の対応なし	性、年齢、居住地、喫煙係数重度	性、年齢、居住地以外の調整因子は、症例は医療記録から、対照はアンケート; 欠損値情報なし
Sagawa 2001 (1992-94)	宮城県	肺がん死亡(がん登録); 40-79 歳	1:6 (性・年齢・居住地)→データ有症例選択	逐年 **X 線**＋細胞診	検診登録(1990-1994)	回数にかかわらず該当期間(診断前 1、2、3、4 年間)、該当年度 1 年間のみ(診断前 X 年)における有無(統計モデルでの対応なし)	記載なし	交絡調整以外の対応なし	性、年齢、居住地、喫煙係数重度	性、年齢、居住地以外の調整因子の情報源不明; 欠損値情報なし
Nakayama 2002	群馬県	肺がん死亡(死亡登録	1:10-18 (性・年齢・居住	逐年 **X 線**	検診登録(肺がん診	回数にかかわらず該当期間(診断前	医療記録で確認し除外	交絡調整以外	性、年齢、居住地、	喫煙歴は症例は医療記録から、対象は電話問診または家

(1991-96; 1992-96; 1993-96)		→医療記録確認); 40-79歳	地) →データ有症例選択		断日の過去4年)	1、2、3、4年間)における有無(統計モデルでの対応なし)	(実除外数不明)；検診発見がん症例も検診群として解析	の対応なし	喫煙係数重度9群	族アンケート; 採用例の欠損値情報なし、選択バイアス(男性重喫煙者のみ、女性非重喫煙者のみ)
Tsukada 2001 (1990-97)	新潟県	肺がん死亡(がん登録); 40-79歳	1:10 (性・年齢・居住地・喫煙状態) →データ有症例選択	逐年**X線**＋細胞診	検診登録(対象年不明);遺失歴分は症例の場合対照ともに除外、対照の場合は検診なしと仮定	該当年度1年間のみ(診断前1年、2年)における有無(統計モデルでの対応なし)	全員無症状と仮定して解析	交絡調整以外の対応なし	性、年齢、居住地、喫煙係数重度8群、プログラム外検診、診療歴	性、年齢、居住地以外の調整因子は症例は医療記録および問診、対照は電話問診または家族アンケート(欠損値：他の検診参加・診療歴は13-15%欠損)、選択バイアス(男性重喫煙者のみ、女性非重喫煙例のみ)
Nishii 2001 (記載無し)	岡山県	肺がん死亡(死亡登録; 診断のみがん登録確認); 40-79歳	1:6-10 (性・年齢・居住地) →データ有症例選択	逐年**X線**＋細胞診	検診登録(肺がん診断日の過去3年)	診断前1年における有無(統計モデルでの対応なし)	記載なし	交絡調整以外の対応なし	喫煙係数重度8群	喫煙歴は症例はがん登録、医療記録および検診登録、対照は検診登録、アンケート、または電話問診；欠損値情報なし

表 2. 国内症例対照研究の Risk of Bias



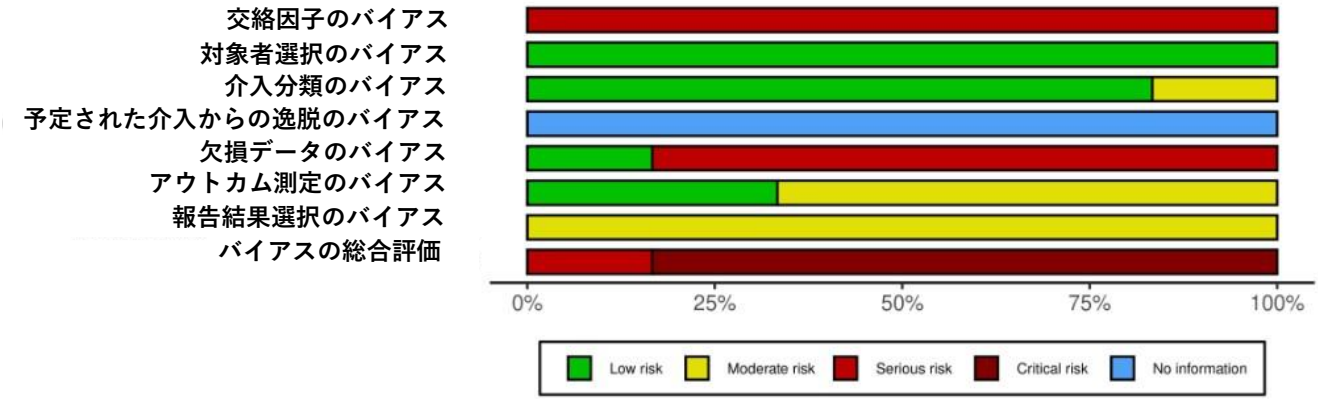
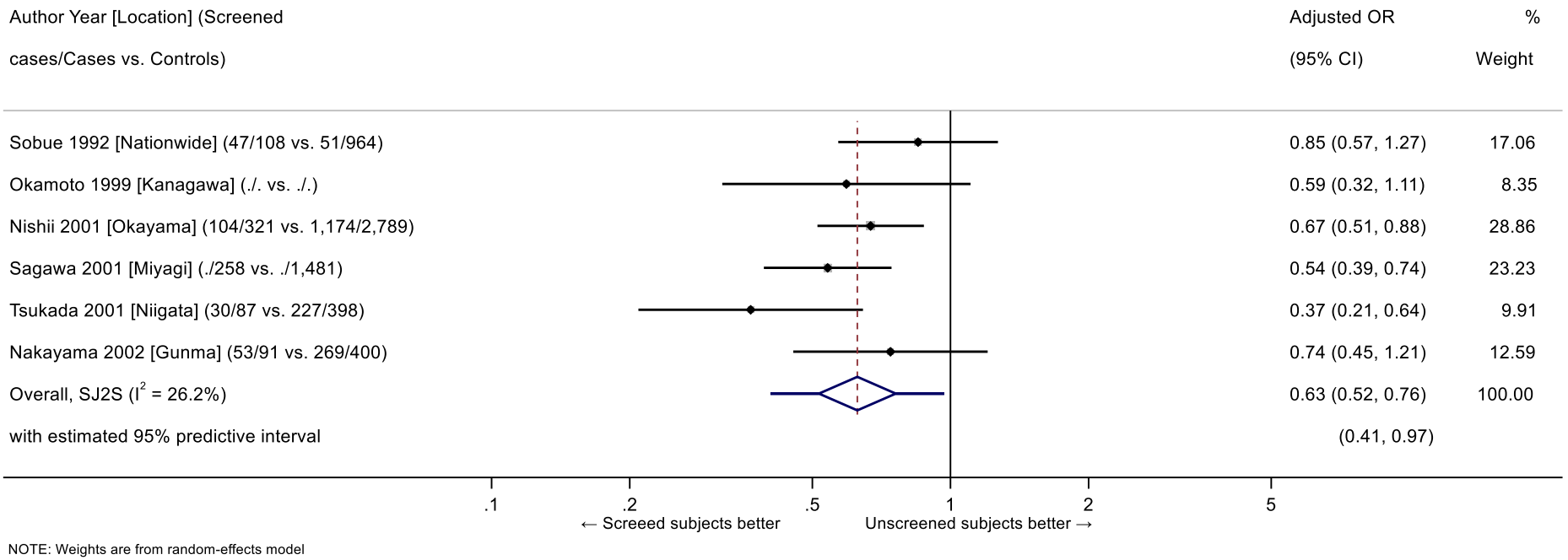
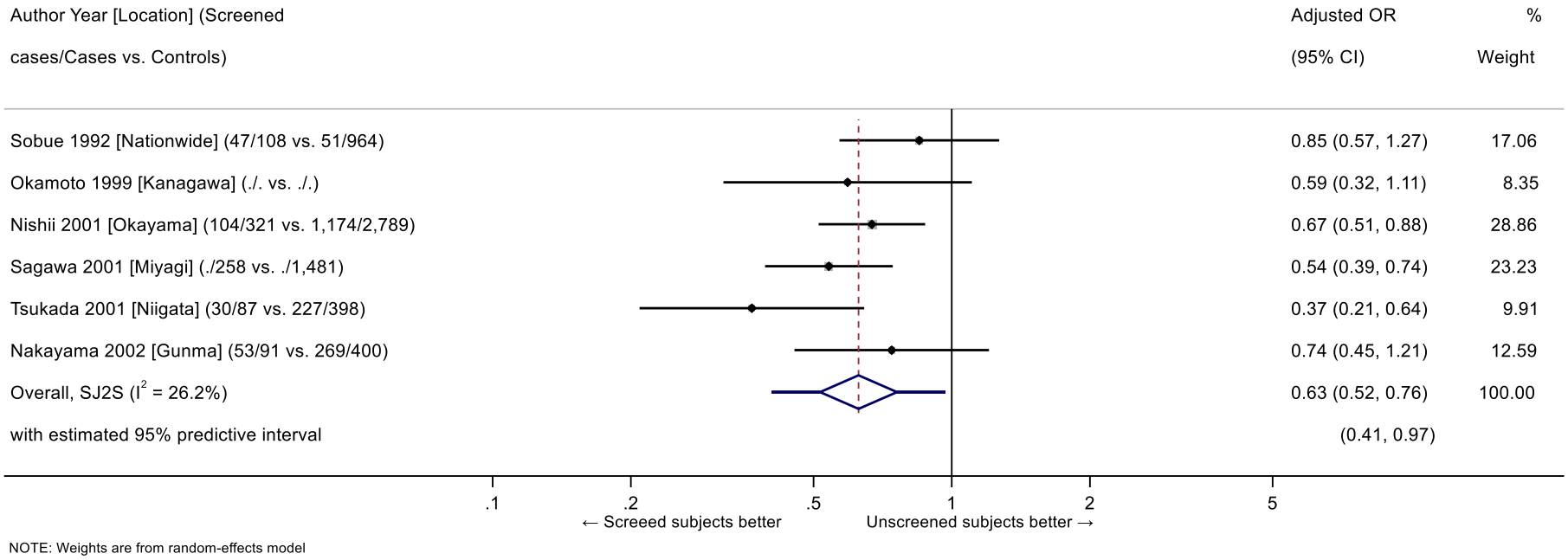


図 1. 肺がん死亡率(総数)のメタアナリシス



NOTE: Weights are from random-effects model

図 2. 肺がん死亡率(男性)のメタアナリシス



NOTE: Weights are from random-effects model

図 3. 肺がん死亡率(女性)のメタアナリシス

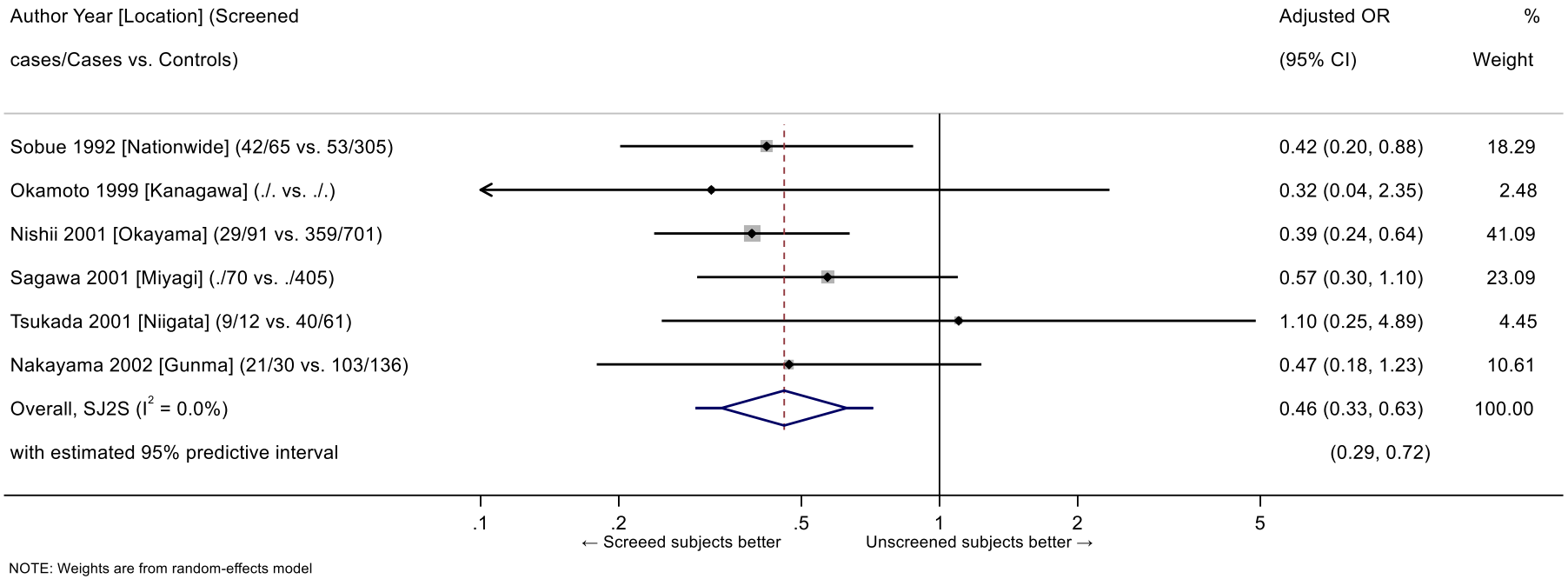


図 4. 組織型別肺がん死亡率(腺がん)のメタアナリシス

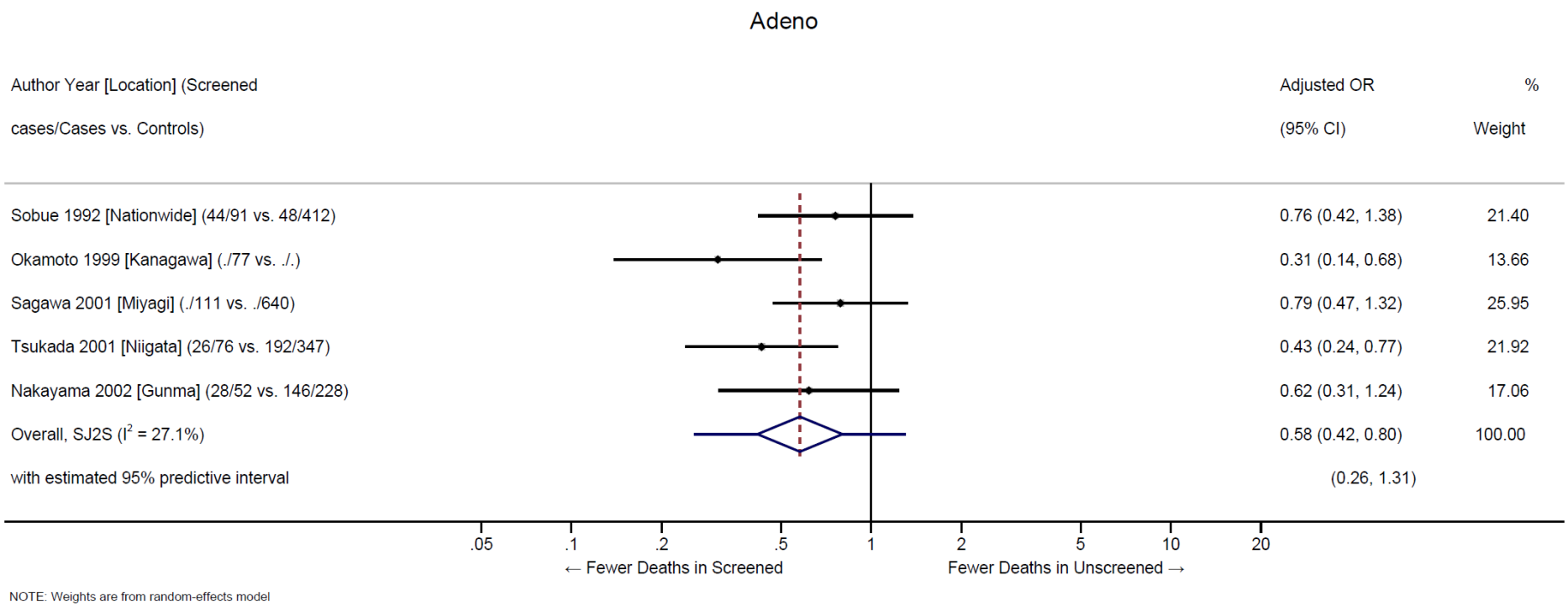
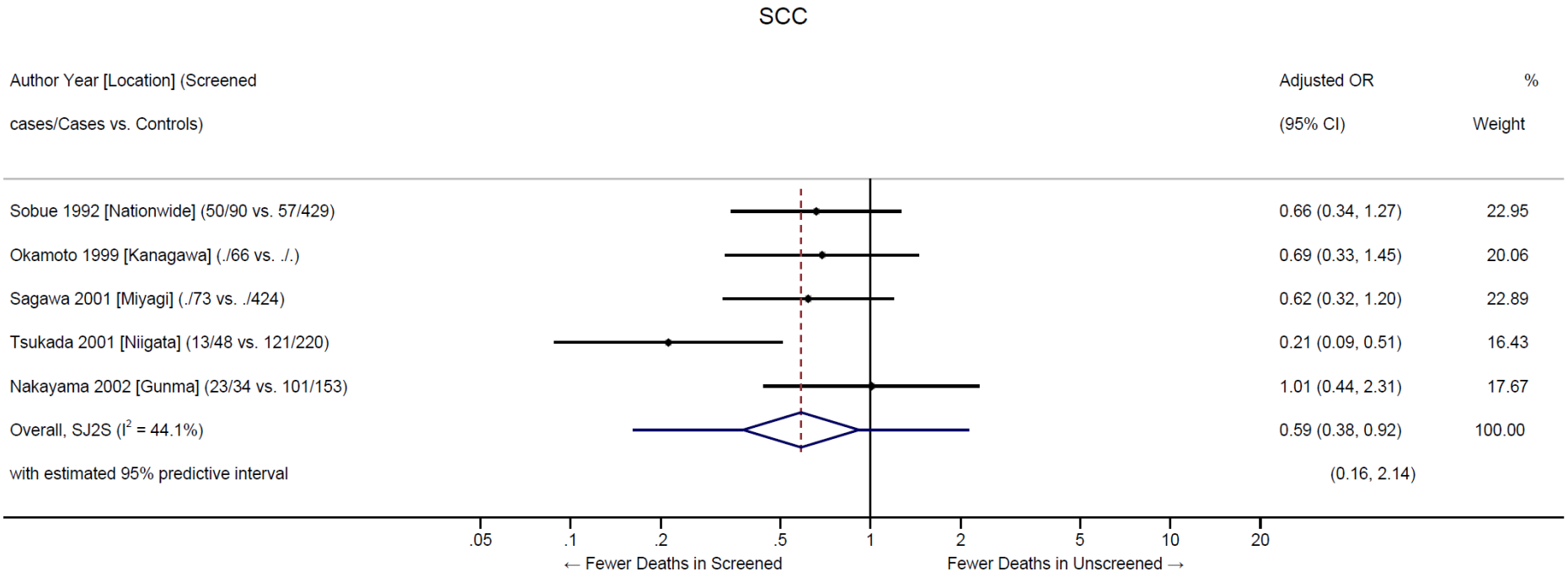


図 5. 組織型別肺がん死亡率(扁平上皮がん)のメタアナリシス



4.PLCO と国内症例対照研究の背景

2006 年版では、胸部 X 線による肺がん検診について、これまで行われた研究が①胸部 X 線検と通常診療の直接比較ではないこと、②RCT が行われた 1960-70 年代から診断治療が進歩したこと、③欧米と日本では肺がん組織型が異なること、④国内研究が日本の状況を反映したリアルワールドエビデンスであることから、国内症例対照研究の結果を優先して評価した。①について、PLCO では通常診療の直接比較が行われ、胸部X線検診の効果が直接評価できた。②については、PLCO により、国内症例対照研究と医療技術の面では同等のレベルの時期での評価となった。以下、③と④について再検討した。

1）先行研究の背景：肺がん組織型の変化

先行する胸部 X 線(CXR)検診のランダム化比較対照試験(RCT)は 1960-1970 年代に欧米で実施されており、主たる対象は喫煙男性に限定していた。1970 年代に行われた英国の NLS 研究は非喫煙者を対象とした研究であるが、明確な結論が得られないまま 2 年間で追跡を打ち切っている [1)]。PLCO は唯一 1990 年代に行われた研究であり [2)]、先行の RCT の実施時期とは、肺がん罹患や組織型に変化があり、検査モダリティは同一であっても標的病変は異なっている。

1970 年の肺がんの年齢調整死亡率は日本 16.1(/10 万)、米国 44.7(/10 万)であり、以降も米国の肺がん罹患率は男女ともに日本を上回っている [3)]。米国の組織型は 1970 年代から 2010 年代まで女性では腺がんが約 60%を占めているが、男性では 1970 年代は扁平上皮がんが 40%を占めていた。ただし、1998 年以降は扁平上皮がんと腺がんの割合はほぼ同等となっている [4)]。一方、わが国における肺がん組織型は 1970 年代では男性で優位であった扁平上皮がんが減少し、1990 年代後半からは腺がんが優位となっている [5,6)]。一方、女性では 1970 年代に 60%を占めていた腺がんが以降も増加し、2000 年には 70%を占めている。1960-1970 年代にかけての喫煙率を日米で比較すると、男性では日本の喫煙率が高く 60-80%であるのに対し、米国は 40-50%であった [5)]。一方、同年代の女性の喫煙率は米国では 30-40%であったが、日本は 20%に満たなかった [7-9)]。この間、米国ではフィルターなしの紙巻きたばこが主流で、日本に比べてフィルター付き紙巻きたばこへの移行も緩やかであった [5)]。

PLCO 以外の RCT が行われた 1960-1970 年代は日本に比べ欧米の肺がん罹患率が高く、組織型としては扁平上皮がんが主体であった [6)]。この時代の欧米における胸部 X 線検診の評価は男性を対象としており、主たる標的病変は扁平上皮がんであった。一方、胸部 X 線による肺がん検診導入後に行われた我が国の症例対照研究が行われた 1990 年代は、男性の扁平上皮がんが減少し、腺がんが増加している時期に一致している。また、これらの症例対照研究は喫煙者のみならず非喫煙者も対象としている。その結果、症例群の組織型は扁平上

皮がんと腺がんの割合はほぼ同数となっており(**表 1**)、PLCO 以外の研究における検診発見がんとは標的病変が異なっている[10-14]。一方、わが国と同時期に行われた PLCO 研究[2]と先行する Mayo Lung Project[15]の検出がん組織型を比較すると、PLCO 研究では腺がんが優位であり、Mayo Lung Project とは異なる組織型分布を示している。わが国の症例対照研究と PLCO が行われた時期の組織型分布を比較すると(**表 2**)、男性では扁平上皮がんと腺がんがほぼ同等、女性では腺がんが約 60%を占めており、1990 年代以降の研究では肺がん検診の標的病変は扁平上皮がんから腺がんに移行している[4-6]。わが国の症例対照研究と先行する RCT の結果の不一致が指摘されてきたが、研究デザインの制約はあるものの、肺がん組織型の変化が考慮されていなかった[16]。主体たる病変部位が主気管支となる扁平上皮がんに比べ、肺野の病変を主体とする腺がんでは胸部 X 線での病変検出が比較的容易である。我が国の症例対照研究の結果は先行 RCT とは標的病変が異なることから、同時期に行われた PLCO 研究以外の研究との比較検討は必ずしも適切でない可能性がある。

2）CXR 検診評価の再考

肺がん組織型の変化を考慮した場合、PLCO 研究以前の RCT とわが国で行われた症例対照研究では標的病変が異なっている。PLCO 研究はわが国の症例対照研究と同様に標的病変は腺がんを主体としており、両者に限定して胸部 X 線検診の効果を検討することが適切である。PLCO では長期追跡による効果減弱の影響が少ない中間解析結果では、わずかではあるが胸部 X 線検診の死亡率減少効果を確認できる。この結果はわが国の症例対照研究の結果も矛盾しない。症例対照研究の研究デザイン上の限界や過大評価の可能性があるが、わが国における胸部 X 線検診の実態を反映している。PLCO の結果は、先行の RCT は異なり、わが国における胸部X線検診にも外挿可能と考えられる。

参考文献

1. Baker RR, Tockman MS, Marsh BR, Stitik FP, Ball WC Jr, Eggleston JC, Erozan YS, Levin ML, Frost JK. Screening for bronchogenic carcinoma: the surgical experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;78(6):876-82. PMID: 502570
2. Oken MM, Marcus PM, Hu P, Beck TM, Hocking W, Kvale PA, Cordes J, Riley TL, Winslow SD, Peace S, Levin DL, Prorok PC, Gohagan JK; PLCO Project Team. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(24):1832-9. doi: 10.1093/jnci/dji430. PMID: 16368945
3. Global Cancer Observatory [Available from: https://gco.iarc.fr/, accessed 2022/5/19]
4. Meza, PLOS One 2015; Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. PLoS One. 2015;10(3): e0121323. doi: 10.1371/journal.pone.0121323. PMID: 25822850

5. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, Shibata A, Fujita M, Sugiyama H, Soda M, Sobue T, Mor V. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. Int J Cancer. 2011;128(8):1918-28. doi: 10.1002/ijc.25531. PMID: 20589676
6. 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
7. JT(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). [Available from: https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html, accessed 2022/4/14]
8. The National Health Interview Survey (NHIS). Smoking & tobacco use. [Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/mmwrs/bytopic/adult_data/index.htm, accessed 2022/4/14]
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National health interview survey_smoking status recordes 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_recodes.htm#anchor_1557516520445, accessed 2022/5/18]
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Flehinger, Cancer 1993; Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. Cancer. 1993;72(5):1573-80. doi: 10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1573::aid-cncr2820720514>3.0.co;2-9. PMID: 8394199

16. Marcus PM. Conflicting evidence in lung cancer screening: randomized controlled trials versus case-control studies. Lung Cancer. 2003;41(1):37-9. doi: 10.1016/s0169-5002(03)00200-9. PMID: 12826310

表 1. 国内症例対照研究の組織型分布

	Sobue, 1992		Tsukada, 2001		Sagawa, 2001		Nakayama, 2001		Okamoto, 1999		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
男性												
扁平上皮がん	79	38.0%	47	31.5%	72	27.9%	35	38.5%			233	33.0%
腺がん	59	28.4%	57	38.3%	69	26.7%	28	30.8%			213	30.2%
その他/不明	70	33.7%	45	30.2%	117	45.3%	28	30.8%			260	36.8%
計	208		149		258		91				706	
女性												
扁平上皮がん	11	16.9%	1	4.0%	1	1.4%	17	56.7%			30	15.8%
腺がん	32	49.2%	19	76.0%	42	60.0%	6	20.0%			99	52.1%
その他/不明	22	33.8%	5	20.0%	27	38.6%	7	23.3%			61	32.1%
計	65		25		70		30				190	
総数												
扁平上皮がん	90	33.0%	48	27.6%	73	22.3%	52	43.0%	66	34.2%	263	29.4%
腺がん	91	33.3%	76	43.7%	111	33.8%	34	28.1%	77	39.9%	312	34.8%
その他/不明	92	33.7%	50	28.7%	144	43.9%	35	28.9%	50	25.9%	321	35.8%
計	273		174		328		121		193		896	

表 2. 研究実施時期における組織型分布

	日本症例対照研究	米国ランダム化比較対照試験　PLCO
	1990-94	**1998-2010**
男性		
扁平上皮がん (%)	37.9	38.3
腺がん (%)	36.4	35.9
小細胞がん (%)	17.4	16.3
その他 (%)	8.4	9.5
女性		
扁平上皮がん(%)	18.3	19.7
腺がん (%)	61.3	59.5
小細胞がん (%)	13.6	13.5
その他 (%)	6.8	7.4

Ⅷ. 科学的根拠：喀痰細胞診

1. ランダム化比較対照試験（RCT）の評価

喀痰細胞診は扁平上皮がんの検出に適していることから肺がん検診に応用された[1]。喀痰細胞診単独による肺がん検診の評価を行った**ランダム化比較対照試験（RCT）**はないが、1970 年代に胸部 X 線に追加してその効果を検討した Johns Hopkins Lung Project と Memorial Sloan-Kettering Lung Study の 2 つの RCT がある[2-5]。両研究ともに逐年検診の胸部 X 線単独群と 4 か月毎の喀痰細胞診を追加した併用群に 5-8 年間の検診を提供し、約 9 年間の追跡を行った。両研究は胸部 X 線群、併用群ともに約 5,000 人を対象とし、5 年間の検診受診率は 60-70%であった。両研究ともに、胸部 X 線群に比べ併用群で扁平上皮がんの検出率が増加していたが、追跡 9 年目には両群の肺がん検出率はほぼ同等であった。一方、非扁平上皮がんについては胸部 X 線の検出率が高く、追跡 9 年目には両群はほぼ同等となっている。両者の結果のプール解析(**表 1**)では統計学的に有意な肺がん死亡率減少効果は確認できなかった(RR=0.88, 95%CI: 0.74-1.05)[6]。扁平上皮がんに限定しても同様の結果であった (RR=0.79, 95%CI: 0.54-1.14)。50 pack-years 以上の重喫煙者に限定した場合には、肺がん死亡率は 19%減少したが(RR=0.81, 95%CI: 0.67-1.00)、軽度の喫煙者では有意ではないがリスクは増加した(RR=1.12, 95%CI: 0.79-1.58)。

本研究の公表以降は、喫煙率の減少に伴う扁平上皮がんの減少や CT 検診導入により、喀痰細胞診の新たな検討は行われていなかった。

2. 喀痰細胞診の不利益：精密検査による偶発症

喀痰細胞診による重大な偶発症はほとんどない。しかし、喀痰細胞診陽性後の精密検査としては、CT 検査、気管支鏡が行われるが、精密検査として行われる気管支鏡については重篤な合併症が認められる。Sagawa らが宮城県で実施した喀痰細胞診 25,264 人のうち、68 人要精検となり、うち 65 人精密検査を受診した。精密検査のうち、CT 検査が最も多く、次いで気管支鏡は 45 人（69.2%）が受検していた[7]。

2010 年の日本呼吸器内視鏡学会による全国調査では、全国 483 施設 103,978 件の気管支内視鏡により 4 件 (0.004%)の死亡例が報告されていた[8]。合併症は部位により異なるが、0.51%から 2.0%の発症を認めている。同様の調査は 2016 年にも行われており、421 施設 98,497 件気管支内視鏡による死亡例は 11 件（0.011%）であった[9]。生検例の偶発症発生率は 1,019 件（1.84%）であり、気胸、出血、肺炎の発症が高かった。また、財団法人日本医療機能評価機構の医療事故情報等事業の事例報告に基づく桜田の 2020 年時の調査でも気管支鏡が主な医療行為である 228 件のうち、22 件で死亡が報告されていた[10]。その原因としては、出血、気胸、肺炎の、気道損傷、大動脈解離、肺動脈血栓が報告されていた。

3. わが国における喀痰細胞診による肺がん検診

胸部 X 線による肺がん検診は 1987 年に老人保健法により、対策型検診に導入された[参 1)]。以来、重喫煙者に限定して喀痰細胞診を追加して実施されている。2006 年に公開された「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」では、わが国の症例対照研究をもとに対策型検診として推奨された。

直近 6 年間の地域保健・健康増進事業報告に基づく解析では、喀痰細胞診による検診発見がんは男性で 30 例前後、女性では 1~2 例に留まっている(**表 2**)[参 2)]。平成 25 年 3 月の指針の改訂で「6 か月以内の血痰」「医師が必要と判断する者」が外れたことから、喀痰細胞診受診者も男性では 15%、女性では 60%減少した。

喫煙率は男女ともに低下し[参 3)]、喀痰細胞診の対象となる重喫煙者も減少した[参 4)]。この結果、喫煙と関連する扁平上皮がんが減少し、今後もその傾向は続くことが予想されている[参 5)]。近年の喀痰細胞診による肺がん発見率の減少は、肺がんの組織型の変化を反映した結果と考えられる。

国民健康・栄養調査では喫煙者の本数別喫煙状況を報告している[参 6)]。令和元年度の報告では、男女ともに 1 日の喫煙本数が 40 本を超える者はおらず、喫煙者の約 90%は 1 日の喫煙本数が 20 本以内に留まっている。米国で報告された喀痰細胞診の 2 研究のプール解析では 50 pack-years 以上の重喫煙者における喀痰細胞診の効果は期待できるという結果となっているが、現在のわが国ではこの条件に該当する重喫煙者は存在しない。従って現在の喫煙者については喀痰細胞診による上乗せ効果は期待できない。

文献

1. McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, leRiche JC, Palcic B, Szabo E, Lam S. Lung cancer screening: a different paradigm. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(10):1167-73. doi: 10.1164/rccm.200301-144OC. PMID: 12882756
2. Tockman MS, Frost JK, Stitik FP, Levin ML, Ball WC, Jr, Marsh BR. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, editor. Lung Cancer. New York: Churchill Livingstone; 1985. pp. 25–40.
3. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest. 1984;86(1):44-53. doi: 10.1378/chest.86.1.44. PMID: 6734291
4. Levin ML, Tockman MS, Frost JK, Ball Jr WC. Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. Recent Results Cancer Res. 1982;82:138-46. doi: 10.1007/978-3-642-81768-7_13. PMID: 7111836
5. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. Chest. 1986;89:324S–325S.
6. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC (2009).

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

7. 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 Mar;45(3):297-302. doi: 10.1093/jjco/hyu214. PMID: 25583424
8. 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
9. Horinouchi H, Asano F, Okubo K, Okada Y, Ohsaki Y, Komase Y, Hashizume T, Kohno M, Aoe M; Safety Management Committee of Japan Society for Respiratory Endoscopy, The 2016 National Survey Working Group.The Incidence of Hemorrhagic Complications Was Lower With the Guide Sheath Than With the Conventional Forceps Biopsy Method: Results of Bronchoscopy in the 2016 Nationwide Survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. J Bronchology Interv Pulmonol. 2020;27(4):253-258. doi: 10.1097/LBR.0000000000000669. PMID: 32282445
10. 桜田 晃. 気管支鏡検査時の重大事故とその対策. 気管支学 2020; 42(5): 462-4. doi:10.18907/jjsre.42.5_462

参考文献

1. Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(3):278-86. doi: 10.1093/jjco/hyx190. PMID: 29315389
2. 中山富雄. 肺の扁平上皮癌の罹患の推移と喀痰細胞診の進むべき方向. 第 60 回日本臨床細胞学会秋季大会.シンポジウム 9 喀痰細胞診の進むべき方向. Nov 21, 2021. 米子市
3. JT (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). [Available from: https://www.health-net.or.jp/tobacco/statistics/jt.html, accessed 2022/4/14]
4. 厚生労働省. 地域保健・健康増進事業報告. [Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/32-19.html, accessed 2022/5/19]
5. 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
6. 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査報告 https://www.mhlw.go.jp/content/001066903.pdf

表 1. 喀痰細胞診 RCT の評価 (Doria-Rose VP, Cancer 2009)

	Hopkins (CXR=5160 Dual=5226)				Sloam-Kettering (CXR=5072 Dual=4968)				Both			
	Deaths	MR	RR	95% CI	Deaths	MR	RR	95% CI	Deaths	MR	RR	95% CI
All												
X-ray only	178	477	1.00	Ref.	116	312	1.00	Ref.	294	395	1.00	Ref.
Dual screen	151	397	0.83	0.67-1.04	108	298	0.95	0.73-1.25	259	349	0.88	0.74-1.05
Histology												
Squamous cell carcinoma												
X-ray only	39	105	1.00	Ref.	31	8	1.00	Ref.	70	94	1.00	Ref.
Dual screen	29	76	0.73	0.44-1.21	26	72	0.86	0.49-1.49	55	74	0.79	0.54-1.14
Adenocarcinoma												
X-ray only	40	107	1.00	Ref.	43	116	1.00	Ref.	83	111	1.00	Ref.
Dual screen	39	103	0.96	0.60-1.53	47	130	1.12	0.72-1.73	86	116	1.04	0.76-1.42
Large cell carcinoma												
X-ray only	47	126	1.00	Ref.	11	30	1.00	Ref.	58	78	1.00	Ref.
Dual screen	38	100	0.79	0.50-1.24	6	17	0.56	0.17-1.65	44	59	0.76	0.50-1.14
Small cell lung cancer												
X-ray only	38	102	1.00	Ref.	25	67	1.00	Ref.	63	85	1.00	Ref.
Dual screen	38	100	0.98	0.61-1.58	24	66	0.98	0.54-1.79	62	83	0.99	0.68-1.42
Smoking(pack-years)												
<50												
X-ray only	38	214	1.00	Ref.	28	154	1.00	Ref.	66	184	1.00	Ref.
Dual screen	39	214	1.00	0.62-1.61	35	196	1.27	0.75-2.17	74	205	1.12	0.79-1.58
≥50												
X-ray only	135	703	1.00	Ref.	88	464	1.00	Ref.	223	585	1.00	Ref.
Dual screen	107	551	0.78	0.60-1.02	73	397	0.87	0.62-1.18	180	476	0.81	0.67-1.00

表 2. 喫煙本数別喫煙者の分布 (令和元年国民栄養調査)

			総数		20-29歳		30-39歳		40-49歳		50-59歳		60-69歳		70歳以上	
			人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
総数	現在喫煙者	総数	748	100.0	55	100.0	65	100.0	140	100.0	153	100.0	195	100.0	140	100.0
		1-10本	278	37.2	34	61.8	28	43.1	62	44.3	40	26.1	57	29.2	57	40.7
		11-20	401	53.6	20	36.4	35	53.8	66	47.1	93	60.8	112	57.4	75	53.6
		21-30	52	7.0	1	1.8	0	0.0	7	5.0	16	10.5	21	10.8	7	5.0
		31-40	17	2.3	0	0.0	2	3.1	5	3.6	4	2.6	5	2.6	1	0.7
		41本以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		（再掲）21本以上	69	9.2	1	1.8	2	3.1	12	8.6	20	13.1	26	13.3	8	5.7
		平均値	15.5		11.4		14.1		15.3		17.2		16.5		14.4	
		標準偏差	7.4		6.3		7.1		7.8		7.6		7.4		6.7	
男性	現在喫煙者	総数	569	100.0	44	100.0	54	100.0	103	100.0	105	100.0	151	100.0	112	100.0
		1-10本	185	32.5	26	59.1	22	40.7	36	35.0	23	21.9	36	23.8	42	37.5
		11-20	320	56.2	17	38.6	30	55.6	56	54.4	64	61.0	91	60.3	62	55.4
		21-30	47	8.3	1	2.3	0	0.0	6	5.8	14	13.3	19	12.6	7	6.3
		31-40	17	3.0	0	0.0	2	3.7	5	4.9	4	3.8	5	3.3	1	0.9
		41本以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		（再掲）21本以上	64	11.2	1	2.3	2	3.7	11	10.7	18	17.1	24	15.9	8	7.1
		平均値	16.3		11.9		14.7		16.6		18.3		17.5		15.1	
		標準偏差	7.6		6.1		7.2		8.0		7.9		7.5		6.8	
女性	現在喫煙者	総数	179	100.0	11	100.0	11	100.0	37	100.0	48	100.0	44	100.0	28	100.0
		1-10本	93	52.0	8	72.7	6	54.5	26	70.3	17	35.4	21	47.7	15	53.6
		11-20	81	45.3	3	27.3	5	45.5	10	27.0	29	60.4	21	47.7	13	46.4
		21-30	5	2.8	0	0.0	0	0.0	1	2.7	2	4.2	2	4.5	0	0.0
		31-40	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		41本以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		（再掲）21本以上	5	2.8	0	0.0	0	0.0	1	2.7	2	4.2	2	4.5	0	0.0
		平均値	12.7		9.5		11.2		11.7		14.8		13.1		11.5	
		標準偏差	6.0		7.2		6.0		5.7		6.2		5.8		5.2	

Ⅸ. 実務課題

1.肺がん検診の対象年齢

1. 日本の年齢階級別肺がん罹患率と死亡率の動向

2018 年全国がん登録罹患データ [1]によると、全がんに占める肺がん罹患の割合は 40-44 歳では 3.75%であり、年齢が高くなると徐々に増加する。70-74 歳で 14.74%となった後はさらに年齢が高くなっても 13-14%程度で横ばいである。また、全がん死亡に占める肺がんの割合は 40-44 歳の 8.8%から徐々に高くなり、最も高い群は 70-74 歳の 23.06%であった。全体的に年齢階級による差は大きく、年齢が高くなるほど肺がんによる疾病負担が重くなる [2] (表 1-1)。

1975-2015 年の男女別年齢階級別肺がん罹患率と死亡率の推移を図 1、2 に示した [3]。40 代男性の罹患率は横ばいだが、死亡率は 2000 年をピークに減少に転じている。一方、50 代男性の罹患率は緩やかに増加しており、死亡率は 2006 年をピークに緩やかに減少している。40 代女性の罹患率は緩やかに増加しているが、死亡率は 1997 年をピークに減少に転じている。50 代女性の罹患率は一貫して増加している一方、死亡率は 2000 年をピークに緩やかに減少している。

さらに、図 3 では同期間における男女別肺がんの罹患率と死亡率の推移を、年齢階級別(40-44 歳、45-49 歳、50-54 歳、55-59 歳、60-64 歳、65-69 歳、70-74 歳、75-79 歳)に示した。男性の 50-54 歳、55-59 歳の罹患率が上昇傾向であるのに対して、それよりも若年の年齢階級では罹患率は横ばいであり、70 歳以上の男性の場合もほぼ横ばいで推移するが 80 歳以上になるとやや減少に転じる。

女性の罹患率は、40-44 歳を除いて増加傾向にあり、70 歳を超えても緩やかに上昇している。死亡率は、40 代から 50 代では、近年男女ともに減少傾向にあるが、60 代では減少傾向は観察されず、横ばいである。そして 70 代でわずかに改善が見られるものの、80 歳以上では罹患率と死亡率がほぼ同等であり、この年齢における肺がん治療の困難さを示している。

2. 胸部 X 線検診の対象年齢

1) 評価研究の対象年齢

健康増進法に基づく肺がん検診の対象年齢は 40 歳以上だが、上限については定められておらず、70 歳以上でも継続して、対策型検診を受診することができる。わが国における肺がん検診の対象年齢について新たな研究は行われていない。先行する胸部 X 線検診の症例対照研究では、症例群の対象年齢は 40-79 歳であり、一部の研究は 74 歳までを対象としている [4-9] (表 1_2)。一方、PLCO 研究の対象は 55-74 歳としている [10] (表 1_3) [10-16]。

2） 地域保健健康増進事業報告

令和 4 年の地域保健・健康増進事業報告では、45-59 歳では肺がん発見数は 1 桁台に留まる [17]（表 1_4）。肺がん発見率は加齢により増加し、70 歳以上では 60 歳代の 2 倍を上回る。このため、60 歳未満では肺がん 1 例発見に要する精密検査数は 100 件を上回る。

3. 低線量 CT 検診の対象年齢に関する検討

1） RCT の対象年齢

低線量 CT 検診の有効性評価研究である 9 研究の概要を表 1-5 に示した [18-26]。対象者の喫煙歴は各研究で異なり、いずれの研究でも女性に比べて男性の割合が高い。この 9 研究の対象は 50-75 歳であり、NELSON は 50 歳以上 [20]、NLST は 55 歳以上 [26]を対象としている。

2） 低線量 CT 検診の累積放射線被曝による発がんリスク

Rampinelli らは、シングルアームの観察研究である COSMOS 研究の累積放射線被曝に関するデータを後方視的に検討した。逐年の低線量 CT 検診を 10 年間継続したときの累積実効線量中央値は、男性 9.3mSv, 女性 13.0mSv であった。10 年間検診を継続した場合の、女性の乳房の累積実効線量は、肺とほぼ同等の 23.3mSv であった。研究終了後の肺がんおよび主要がんの生涯寄与危険を表 1-6 に示す。10 年間の CT 検診後の肺がんおよび主要がんの生涯寄与危険は CT 検診開始年齢と性別によって大きく異なっていた。例えば、CT 検診開始年齢 50-54 歳の女性において主要がんの生涯寄与危険は 10,000 受診者あたり 8.1、開始年齢 50-54 歳の男性では 3.7、開始年齢 65 歳以上の女性では 5.1、男性では 2.6 であり、女性で検診開始年齢が早いほどがん罹患リスクが高かった [27]。

3） USPSTF モデル

USPSTF は 2013 年の低線量 CT 検査による肺がん検診に関する勧告において、マイクロシミュレーション分析を行った。2021 年の勧告においても、改めてマイクロシミュレーション分析を実施した。検診開始年齢、終了年齢、検診の適合基準として喫煙強度、禁煙してからの年数をもとにシナリオを作成した。利益は肺がん死亡減少、獲得生存年など、不利益は偽陽性数、生検数、過剰診断、放射線被曝による肺がん死であった。2021 年勧告のマイクロシミュレーション分析では、検診対象年齢は 50 歳から 80 歳、20pack years 以上の喫煙歴を持つ現在喫煙者か禁煙して 15 年以内のシナリオがより利益が大きかった [28]。終了年齢については 80 歳と 85 歳のシナリオを検討している。終了年齢を 85 歳にした場合の検診回数の増加や手術関連死亡や重篤な併存症など診療上の懸念もあり、終了年齢 80 歳のシナリオに注力すると述べていた [29]。2021 年のマイクロシミュレーション分析では終了年齢は 80 歳で固定されている [28]。

4. 肺がん検診の対象年齢

わが国では 40 歳以上を対象とした胸部 X 線検診が行われているが、40 代では近年肺がん死亡率は減少傾向にあるものの、肺がん罹患率は依然横ばいである。わが国における胸部 X 線に関する症例対照研究もすべての研究は 40-74 歳をカバーしており、PLCO 研究の対象年齢も上限は 75 歳となっている。　一方、肺がんリスクの高い重喫煙者については、本エビデンスレポートで LDCT 検診が肺がん検診として導入できる科学的根拠が提示された。一方で、偽陽性、過剰診断、被曝等の不利益も指摘されている。被曝については若年の開始による発がんリスクの増大が指摘されている。また、わが国を含む東アジアにおける過剰診断の報告は少ないが、その割合は欧米の RCT の報告を上回る可能性があり、LDCT 検診の頻回受診は容易に過剰診断を増加させる可能性がある。LDCT 検診の科学的根拠を提示した 9RCT はすべて 60-74 歳を対象としており、この年齢の重喫煙者に対する LDCT 検診の効果が期待できる。わが国では胸部 X 線の受診も可能であるが、若年層に比べリスクの高い 60 代についてはより効果的な対策が求められる。従って、LDCT 検診の対象は 60-74 歳の重喫煙者に限定するのが望ましい。

文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(人口動態統計)[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
3. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計(MCIJ))[Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, accessed 2022/4/14]
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

8. 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
9. 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
10. 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; PLCO Project Team. 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
11. Dales LG, Friedman GD, Collen MF. Evaluating periodic multiphasic health checkups: a controlled trial. J Chronic Dis. 1979;32(5):385-404. doi: 10.1016/0021-9681(79)90080-8. PMID: 109452
12. Study NL. Lung cancer detection by chest x-rays at six-month intervals. N S Med Bull. 1970;49(1):14-5. PMID: 5262952
13. Kubík A, Haerting J. Survival and mortality in a randomized study of lung cancer detection. Neoplasma. 1990;37(4):467-75. PMID: 2234207
14. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. J Natl Cancer Inst. 2006;98(11):748-56. doi: 10.1093/jnci/djj207. PMID: 16757699
15. Baker RR, Tockman MS, Marsh BR, Stitik FP, Ball WC Jr, Eggleston JC, Erozan YS, Levin ML, Frost JK. Screening for bronchogenic carcinoma: the surgical experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;78(6):876-82. PMID: 502570
16. Flehinger BJ, Kimmel M. The natural history of lung cancer in a periodically screened population. Biometrics. 1987;43(1):127-44. PMID: 3567302
17. 厚生労働省. 令和 4 年度地域保健・健康増進報告. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450025&tstat=000001030884&cycle=8&tclass1=000001216080&tclass2=000001216085&tclass3=000001216087&tclass4val=0
18. 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, McRonald FE, Nair A, Page RD, Parmar MKB, Rassl 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

19. Paci E, Puliti D, Pegna AL, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M, the ITALUNG Working Group. 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
20. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Haaf KT, 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
21. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heusse 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
22. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchianò A. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Ann Oncol. 2019;30(10):1672. doi: 10.1093/annonc/mdz169. PMID: 31168572
23. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. 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. PMID: 26485620
24. Infante M, Sestini S, Galeone C, Marchianò A, Lutman FR, Angeli E, Calareso G, Pelosi G, Sozzi G, Silva M, Sverzellati N, Cavuto S, Vecchia CL, Santoro A, Alloisio M, Pastorino U. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. Eur J Cancer Prev. 2017;26(4):324-9. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000264. PMID: 27222939
25. 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
26. National Lung Screening Trial Research Team, 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
27. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung

cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and riskbenefit analysis. BMJ. 2017;356: j347. PMID: 28179230

28. Meza R, Jeon J, Toumazis I, Ten Haaf K, Cao P, Bastani M, Han SS, Blom EF, Jonas DE, Feuer EJ, Plevritis SK, de Koning HJ, Kong CY. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(10):988-97. doi: 10.1001/jama.2021.1077. PMID: 33687469
29. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, Erdogan SA, Kong CY, Han SS, van Rosmalen J, Choi SE, Pinsky PF, Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Black WC, Tammemägi MC, Hazelton WD, Feuer EJ, McMahon PM. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014;160(5):311-20. doi: 10.7326/M13-2316. PMID: 24379002

表 1_1. 年齢階級別の肺がん罹患数・死亡数と全がんに占める割合

	全年齢	40-44 歳	45-49 歳	50-54 歳	55-59 歳	60-64 歳	65-69 歳	70-74 歳	75-79 歳	80-84 歳	85 歳以上
2018 年罹患数*											
全部位	980,856	19,747	32,044	39,022	52,725	78,092	140,018	159,896	158,389	134,624	143,390
肺	122,825	740	1,536	2,616	4,673	8,841	18,645	23,562	22,949	18,903	19,885
全がんに占める肺がんの割合 (%)	12.52	3.75	4.79	6.70	8.86	11.32	13.32	14.74	14.49	14.04	13.87
2019 年死亡数#											
全部位	376,425	2,238	4,719	7,254	11,738	19,308	37,265	52,842	62,657	66,607	109,393
肺	75,394	197	511	890	1734	3,449	7,769	12,185	14,379	13,833	20,364
全がんに占める肺がんの割合 (%)	20.03	8.80	10.83	12.27	14.77	17.86	20.85	23.06	22.95	20.77	18.62

*国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)
#国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)

表 1_2. 胸部 X 線によるがん検診の有効性評価研究 (国内症例対照研究)

研究 ID	研究実施地域	報告年	文献 ID	研究対象者数		男性の占める割合 (%)	対象年齢	検診内容	肺がん死亡リスク (95%信頼区間)*
				症例 (男/女)	対照 (男/女)				
Sobue, 1992[4)]	全国 50 地域	1992	PMID: 1730517	208/65	964/305	76.2/76.0	40-74 歳	逐年 X 線+細胞診/逐年 X 線	0.72 (0.50-1.03)
Okamoto, 1999[5)]	神奈川県	1999	PMID: 10470841	158/35	?/? (男女計 579)	81.9/?	40-74 歳	逐年 X 線	0.535 (0.337-0.850)
Sagawa, 2001[6)]	宮城県	2001	PMID: 11505403	258/70	1,481/405	78.7/78.5	40-79 歳	逐年 X 線+細胞診	0.54 (0.41-0.73)
Nakayama, 2002[7)]	群馬県	2002	PMID: 12091070	91/30	400/136	75.2/74.6	40-79 歳	逐年 X 線	0.68 (0.44-1.05)
Tsukada, 2001[8)]	新潟県	2001	PMID: 11720469	149/25	680/121	85.6/84.9	40-79 歳	逐年 X 線+細胞診	0.40 1(0.272-0.591)
Nishii, 2001[9)]	岡山県	2001	PMID: 11714529	321/91	2,789/701	77.9/79.9	40-79 歳	逐年 X 線+細胞診	0.59 (0.46-0.74)

*前回検診より 12 か月以内

表 1_3. 胸部 X 線によるがん検診の有効性評価研究 （ランダム化比較対照試験)

Trial Name	研究実施国	報告年	文献 ID	参加者数		男性の占める割合 (%)	対象年齢	CXR 回数	検診間隔	肺がん死亡リスク (95% 信頼区間)
				介入群	対照群					
対照群：no screening										
PLCO	USA	2011	PMID: 22031728[10)]	77,445	77,456	50 vs. 50	55-74 歳	4	逐年	0.99 (0.91-1.07)
KFS	USA	1979	PMID: 109452[11)]	5,156	5,547	46 vs. 48	35-54 歳	16	逐年	1.13 (0.74-1.72)
対照群：CXR 検診同士の頻度比較 (高頻度 vs. 低頻度)										
NLS	UK	1970	PMID: 5262952[12)]	29,723	25,311	100	40-74 歳	介入群 6 回/対照群 2 回	介入群 6 か月おき/対照群 3 年おき	1.03 (0.74-1.42)
CXR+SC 検診同士の頻度比較 (高頻度 vs. 低頻度)										
-	Czech	1990	PMID: 2234207[13)]	3,171	3,174	100	40-64 歳	介入群 7 回+3 回/対照群 2 回+3 回	介入群 6 か月おき→逐年/対照群 3 年おき→逐年	1.14 (0.96-1.36)
MLP	USA	2006	PMID: 16757699[14)]	4,618	4,593	100	45-歳	介入群 18 回/対照群 (推奨のみ)	介入群 4 か月おき/対照群逐年 (推奨)	1.11 (0.95-1.28)
CXR+SC 対 CXR										
JHS	USA	1979	PMID: 502570[15)]	5,161	5,226	100	45-歳	介入群 CXR5-7 回、SC15-21 回/対照群 CXR5-7 回	介入群 CXR 逐年、SC4 か月おき/対照群 CXR 逐年	0.80 (0.65-1.00)
MSK	USA	1987	PMID: 3567302[16)]	5,072	4,968	100	45-歳	介入群 CXR5 回、SC15 回/対照群 CXR5 回	介入群 CXR 逐年、SC4 か月おき/対照群 CXR 逐年	0.98 (0.76-1.26)

Usman Ali M., et al. Prev Med. 2016;89:301-14. より作表

表 1_4.　地域保健・健康増進事業報告における年齢別肺がん検診成績

	総数	40～44 歳	45～49 歳	50～54 歳	55～59 歳	60～64 歳	65～69 歳	70～74 歳	75～79 歳	80 歳以上
受診者数	1398879	29407	49970	58868	65755	98830	183740	332192	257304	322813
要精検者数	24937	188	405	557	717	1364	2839	6008	5123	7736
（%）	1.78%	0.64%	0.81%	0.95%	1.09%	1.38%	1.55%	1.81%	1.99%	2.40%
肺がん発見数	479	2	1	3	7	21	41	127	117	160
（%）	0.03%	0.01%	0.00%	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%	0.04%	0.05%	0.05%
陽性適中度	1.92%	1.06%	0.25%	0.54%	0.98%	1.54%	1.44%	2.11%	2.28%	2.07%
1 例発見するために必要な精検数	52	94	405	186	102	65	69	47	44	48

表 1_5. 低線量 CT によるランダム化比較対照試験

Trial Name	研究実施国	報告年	文献ID	参加者数		男性の占める割合 (%)	対象年齢	対象者喫煙歴	LDCT回数	検診間隔	肺がん死亡リスク (95%信頼区間)
				介入群	対照群						
対照群：no screening											
UKLS	UK	2021	PMID: 34806061[17]	2,028	2,027	75	50-75歳	過去15年以内に30PY以上	1	—	0.65 (0.41-1.02)
ITALUNG	Italy, Tuscana	2017	PMID: 28377492[18]	1,613	1,593	65	55-69歳	過去10年以内に20PY以上	4	逐年	0.70 (0.47-1.03)
NELSON	Netherland	2020	PMID: 31995683[19]	7,900	7,892	84	50-74歳	過去15年以内 >25->30 (報告年による)	4	baseline/year1/ year3/year5.5	0.76 (0.61-0.94)
LUSI	Germany	2020	PMID: 31162856[20]	2,029	2,023	65	50-69歳	少なくとも25年15本以上、または少なくとも30年10本以上	5	逐年	0.74 (0.46-1.19)
MILD	Italy	2019	PMID: 31168572[21]	2,376 (逐年検診1,190, 隔年検診1,186)	1,723	66	49-75歳	過去10年以内20PY以上	6 (逐年)/3 (隔年)	逐年/隔年	0.61 (0.39-0.95)
DLCST	Denmark	2016	PMID: 26485620[22]	2,052	2,052	56	50-70歳	20PY以上	5	逐年	1.03 (0.66-1.6)
DANTE	Italy, Milan	2017	PMID: 27222939[23]	1,264	1,186	100	60-74歳	過去10年以内20PY以上	5	逐年	0.99 (0.69-1.43)
対照群：胸部X線											
LSS	USA	2018	PMID: 31360863[24]	1,660	1,658	59	55-74歳	過去10年以内30PY以上	2	逐年	1.24 (0.74-2.08)
NLST	USA	2011	PMID: 21714641[25]	26722	26732	59	55-74歳	過去15年以内に30PY以上	3	逐年	0.85 (0.75-0.96)

表 1_6. 10 年間の低線量 CT 検診による肺がん診断数と放射線被曝によるがんの予測発生数および生涯寄与危険

検診参加者の 検診開始年齢と性別		参加者数	肺がん 診断数	放射線被曝による 肺がんの予測発生数 (LAR/10000)		放射線被曝による 主要がんの予測発生数※ (LAR/10000)	
50-54 歳							
	男性	1,153	35	0.24	(2.1)	0.43	(3.7)
	女性	606	19	0.33	(5.5)	0.49	(8.1)
55-59 歳							
	男性	1,114	56	0.21	(1.9)	0.38	(3.4)
	女性	611	31	0.31	(5.1)	0.44	(7.2)
60-64							
	男性	716	54	0.12	(1.7)	0.22	(3.0)
	女性	345	13	0.16	(4.5)	0.21	(6.2)
≥65							
	男性	456	41	0.07	(1.4)	0.12	(2.6)
	女性	202	10	0.08	(3.8)	0.10	(5.1)
全年齢 男女計		5,203	259	1.5		2.4	

LAR=lifetime attributable risk. 生涯寄与危険

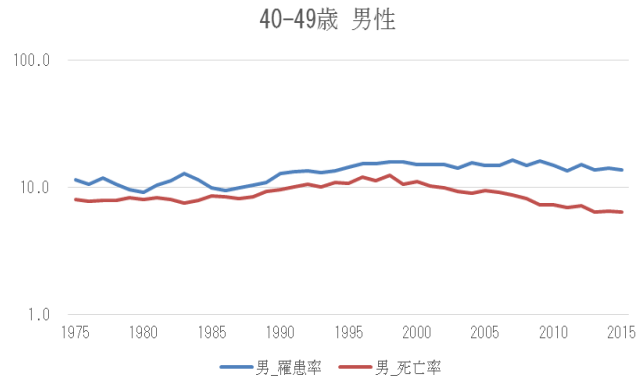
※主要がん：胃、大腸、肝臓、肺、膀胱、甲状腺、乳房、卵巣、子宮、白血病

出典: Rampinelli C., et al. BMJ. 2017;356:j347.

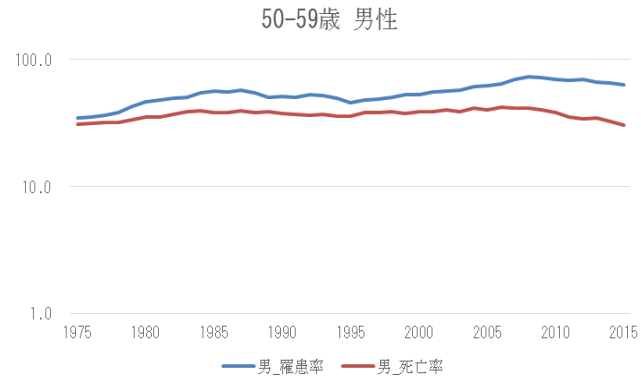
図 1. 男性肺がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移
(1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人)

A) 40-49 歳、B) 50-59 歳、C) 60-69 歳、D) 70-79 歳、E) 80-84 歳、F) 85 歳以上

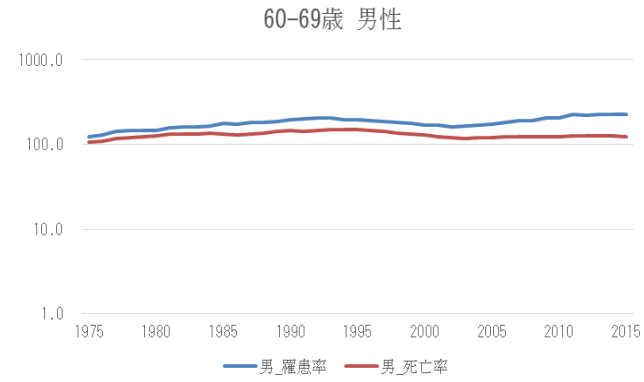
A)



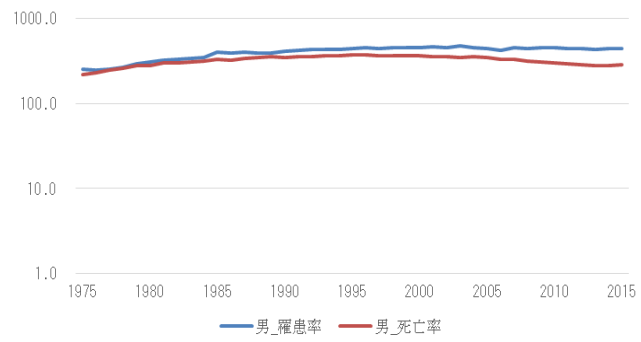
B)



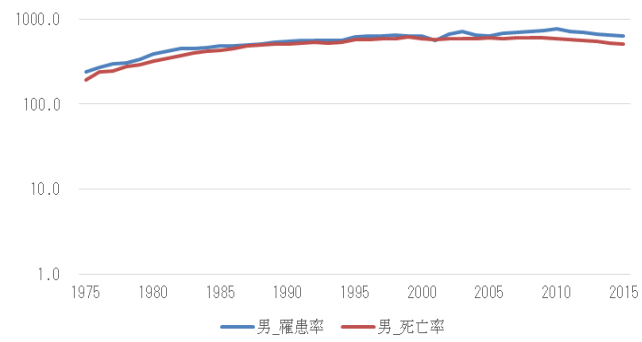
C)



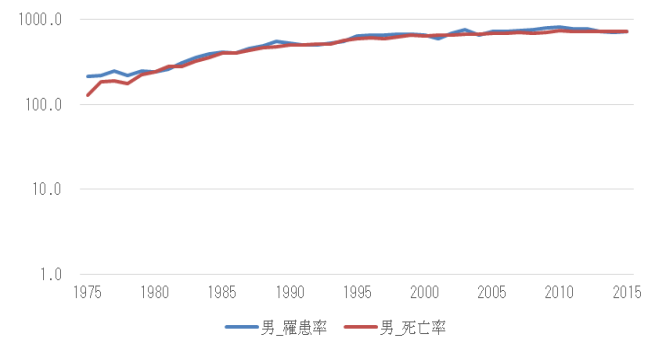
D)



E)



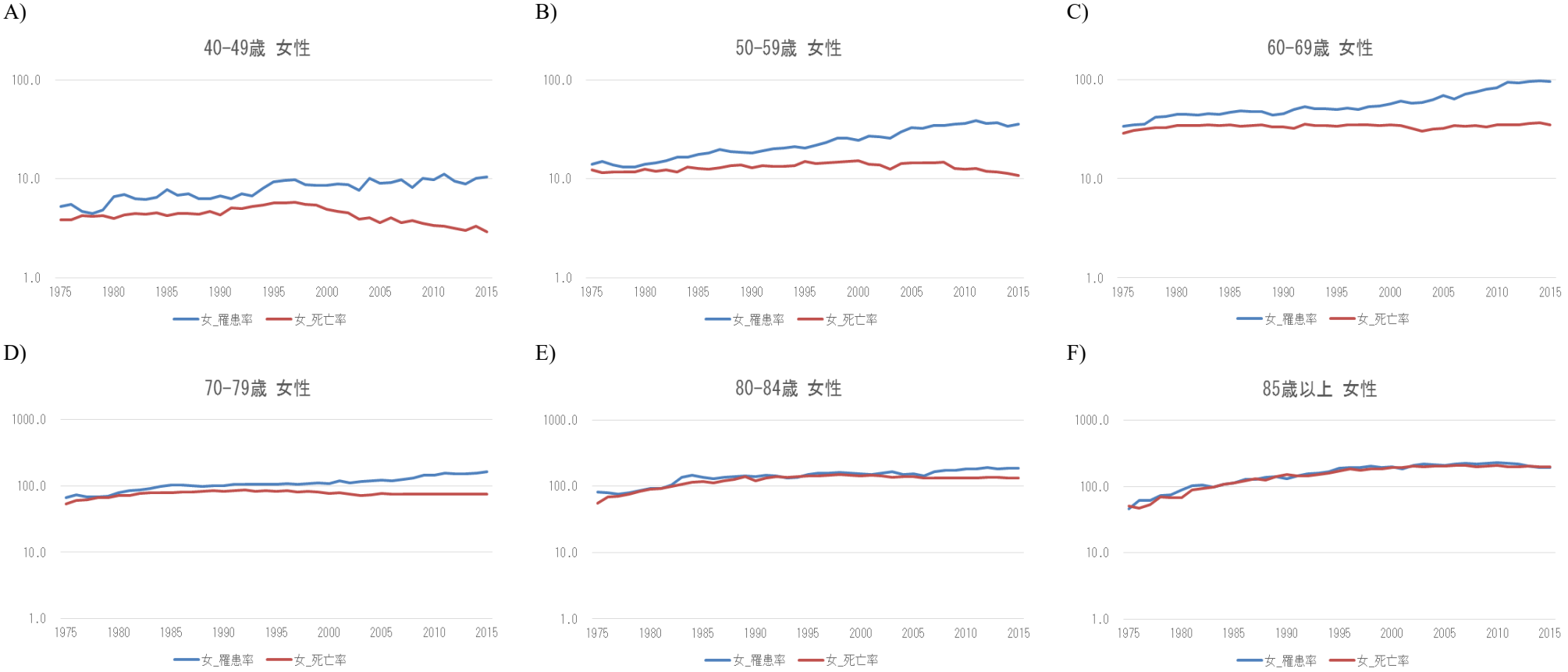
F)



罹患率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計(MCIJ))
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)

図 2. 女性肺がんの年齢階級別罹患率と死亡率の推移
(1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人)

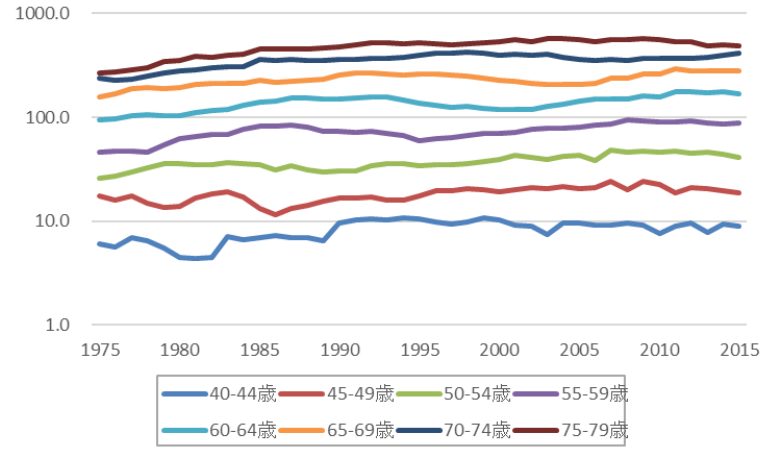
A) 40-49 歳、B) 50-59 歳、C) 60-69 歳、D) 70-79 歳、E) 80-84 歳、F) 85 歳以上



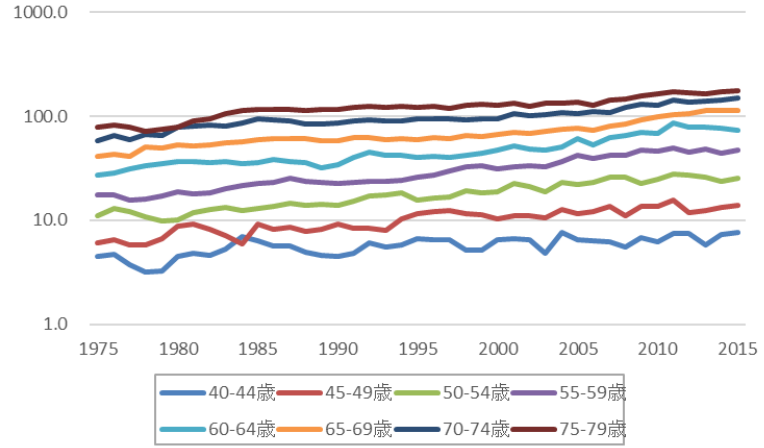
罹患率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計(MCIJ))
死亡率: 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)

図 3. 40-70 代の男女別肺がんの年齢階級別罹患率と年齢階級死亡率の推移
(1975-2015 年、全国推計値、対人口 10 万人, 5 歳きざみ)

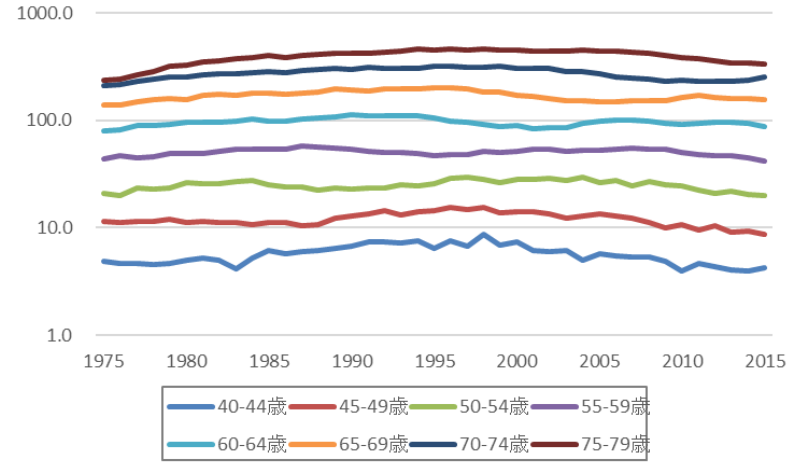
A) 男性_罹患率



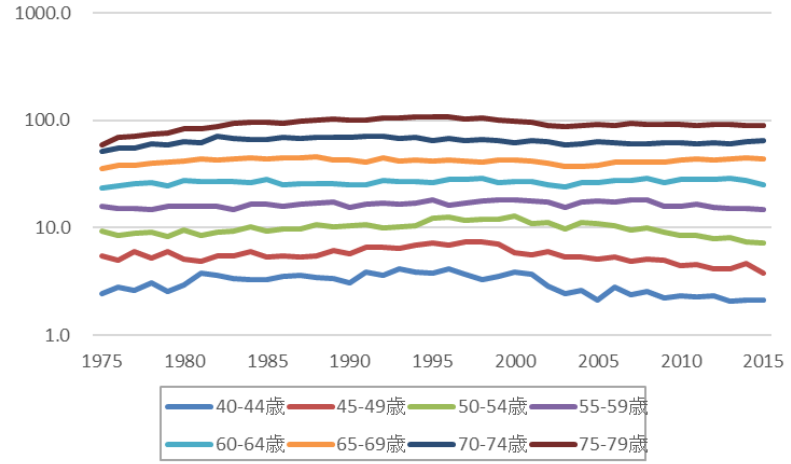
B) 女性_罹患率



C) 男性_死亡率



D) 女性_死亡率



2.検診間隔

1. 胸部 X 線検診

本邦では胸部 X 線検診は健康増進法に基づき逐年検診として行われている。胸部 X 線の検診間隔について新たな研究は行われていない。先行する症例対照研究では逐年検診が実施されている状況下で行われており、診断日から 1 年以内の胸部 X 線検診受診を検討した 5 研究のうち 3 研究では統計的に有意な肺がん死亡率減少効果を認めている [1-5]。一部の症例対照研究では、検診間隔の延長についても検討しているが、統計学的に有意な結果は得られていない [3,4]。一方、PLCO 研究の対象は、ベースラインから 3 年間毎年胸部 X 線検診が提供されていた [6]。

2. 低線量 CT 検診

低線量CT検診（LDCT）を評価した9件のランダム化比較対照試験（RCT）のうち、NLST[7]、DLCST[8]、ITALUNG[9]、LUSI[10]はいずれも 1 年間隔である。単独で統計学的に有意な死亡率減少効果を示しているのは、NLST[7]のみである。累積発見がん数を分母とした中間期がん率は 1 年間隔の研究では 1.4-6.5%であった。

一方、NELSON 研究はベースラインの検診から 1 年後に第 2 ラウンドを行い、さらに 2 年後に第 3 ラウンド、最後になるさらに 2.5 年後には第 4 ラウンドの検診を行っている。同一条件下での中間期がん率は 1 年間隔 6.7%(5/75)、2 年間隔 25.7%(19/74)、2.5 年間隔 26.5%(27/102)と検診間隔が延長すると増加した [11]。中間期がんは検診発見がんに比べ、より進行度が高く(Stage III/IV 83% vs 22%)、小細胞がんが多いこと(20% vs 4%)が報告されている [12]。NELSON 研究でも 1 年間隔が最も中間期がんが少なく、その結果は同様に 1 年間隔の中間期がんを検討した LUSI と同等であった。

3. 肺がん検診の検診間隔

胸部 X 線検診については、症例対照研究、PLCO 研究ともに逐年検診の肺がん死亡率減少効果を認めている。LDCT 検診についても、逐年検診を主体とした評価が行われており、中間期がん率も低い。検診間隔を 2 年以上とする判断材料はない。従って、現段階では、喫煙者・非喫煙者にかかわらず、胸部 X 線検診、LDCT 検診ともに逐年検診が妥当と考えられる。

文献

1. Sobue, IJC 1992; 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

2. Okamoto Lung Cancer 1999; 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
3. Tsukada H, 2001; 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
4. Sagawa, Cancer 2001; 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
5. Nakayama, EJC 2002; 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
6. Oken, JNCI 2005; Oken MM, Marcus PM, Hu P, Beck TM, Hocking W, Kvale PA, Cordes J, Riley TL, Winslow SD, Peace S, Levin DL, Prorok PC, Gohagan JK, PLCO Project Team. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(24):1832-9. doi: 10.1093/jnci/dji430. PMID: 16368945
7. National Lung Screening Trial Research Team; 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
8. Saghir Z, Lung Cancer 2012; Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Døssing M, Hansen H, Kofoed KF, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thorsen H, Tønnesen 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
9. Paci E, J Med Screen 2021; Paci E, Puliti D, Carozzi FM, Carrozzi L, Falaschi F, Pegna AL, Mascalchi M, Picozzi G, Pistelli F, Zappa M, ITALUNG Working Group. 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
10. Becker, 2015; Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H,

Schnabel PA, Eichinger M, Optazaite DE, Puderbach M, Wielpütz 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

11. Yousaf-Khan U, Thorax 2017; 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
12. Horeweg N, Lancet Oncol 2014; Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JWJ, 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

X．考察

1. 肺がん検診の導入背景

近年、喫煙者を対象とした LDCT 検診が国際的に注目されるなか、胸部 X 線を肺がん検診として実施しているのはわが国のみである。国際的には、1970 年代に行われた米国における Mayo Lung Project (MLP)をはじめとする RCT により胸部 X 線や喀痰細胞診による肺がん検診の効果は否定されてきた[1)]。ただし、米国の RCT は胸部 X 線の頻度や喀痰細胞診の上乗せ効果を検討することが主体であり、胸部 X 線そのものの有効性は未解決であったことから、PLCO が実施された[2)]。一方、わが国は 1992 年から胸部 X 線検診を主体とした肺がん検診を対策型検診として提供し、さらに重喫煙者には喀痰細胞診を追加している[3)]。導入後に厚労省研究班が主体となり、わが国の実態に合った研究として国内 4 か所で症例対照研究が実施された。

国際的には肺がん検診は当初から喫煙者を対象とした研究が行われたことからも窺えるように、非喫煙者を対象とした検診は考えられていなかった。欧米でも喫煙対策の普及に伴い、肺がん罹患率は減少傾向にあるが、肺がん検診の主たる対象は喫煙者である。喫煙のリスクが続く現在喫煙者や過去喫煙者を対象とした LDCT 検診は国際的にも有効性評価がほぼ確立し、米国や英国では対象を限定して導入している[4-6)]。一方、わが国を始めとするアジアでは非喫煙女性の肺がん罹患率が比較的高く[7-9)]、わが国では非喫煙者を含めた肺がん検診が行われてきた背景がある。「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版」以降に公表されたこれらの研究をもとに、胸部 X 線検診の継続や喫煙者に対する LDCT 検診導入が新たな課題となった。そこで、ガイドラインの作成に先立ち、LDCT の評価とともに、これまで行われてきた胸部 X 線、喀痰細胞診に関連して、わが国における検診実施状況、喫煙率、肺がん死亡率・罹患率の動向などを合わせて検討した。

2. 胸部 X 線評価研究の経緯

PLCO 以前に胸部 X 線の RCT は欧米で 6 件行われたが、対象は一部非喫煙者を含む研究もあるが喫煙者主体の研究であった。1971 年に開始した MLP は 6 年間胸部 X 線と喀痰細胞診を 6 年間 4 か月毎に介入したが、11 年間の追跡では検診介入のない対照群と肺がん死亡率に差はなかった[10)]。同研究はその後 20 年まで追跡を延長したが、同様の結果であった[11)]。Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)は 2016 年に胸部 X 線(CXR)および喀痰細胞診の有効性についてもシステマティックレビューを実施した[1)]。PLCO 研究を含む 7 件の研究では、特定の検診方法が比較対照となった方法と比べて CXR 検診が肺がん死

亡率を減少させる証拠は得られなかった

一方、わが国では胸部X線検診導入時から対象者に占める非喫煙者の割合が高いことや腺がん発見が多いことが指摘されていた[13]。約 20 年後に実施された NLST の胸部 X 線群の検出がんの組織型と比しても、MLP の扁平上皮がんの割合が高いことが示されている（22.1%vs 33%）[10,12]。こうした状況下で、MLP を始めとする 1990 年以前に行われた RCT の結果はそのまま受け入れられず、厚労省がん研究助成研究班においてわが国独自の症例対照研究による評価が行われた。症例対照研究は自己選択バイアスや過去情報の収集の問題などの限界はあるが、わが国の実情を把握したうえでの評価であることを鑑み、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版ではこれらの研究を主体とした判断が行われた。この結果による胸部 X 線検診の肺がん死亡率減少効果が認められ、現在に至るまで継続する肺がん検診の科学的根拠となっている[14]。胸部 X 線検診そのものの有効性を明確に示す RCT の科学的根拠が十分ではなく、かつわが国特有の状況を勘案すれば、これらの症例対照研究に基づく判断は合理的であった。

国内の症例対照研究が行われた 1990 年代と米国で実施された 2000 年初頭の肺がん組織型を比較すると、両国共に男性では扁平上皮がん、女性では腺がんが最も多いが、組織型の分布は類似している（**表 1**）[15,16]。また、5 年生存率は 1970 年に比べ改善し、肺がん 5 年生存率も扁平上皮がん、腺がんともに 2000 年以降は両国では 20-30%程度とほぼ同等である[17,18]。MLP 実施時期とは肺がん組織型だけでなく治療成績も向上しており、PLCO の結果はわが国においても検討すべきものである。ガイドライン作成以降、国内では胸部 X 線検診の肺がん死亡率減少効果に関する研究は行われていないことから、PLCO の結果を参照し胸部 X 線検診の再評価を行った。

3. 胸部 X 線による症例対照研究の問題点

2006 年には「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」で胸部 X 線検診を主体とした肺がん検診の有効性評価を再確認し、高危険群は胸部 X 線と喀痰細胞診の併用、非高危険群には胸部 X 線による肺がん検診を推奨した[I-1)]。ガイドライン公表当時、米国 PLCO は進行中であったが、胸部 X 線検査を用いたランダム化比較対照試験とは異なるわが国の症例対照研究に依拠した結論については批判もあった。ガイドライン更新にあたり、わが国で行われた症例対照研究を見直した結果、以下の問題点が指摘された。

1) 症例群および対照群の選択は、全研究において解析に必要な因子のデータに欠損がある参加候補者が除外され、全因子のデータが得られた complete-case のみが採用されていた。また、3 件の研究では男性は重喫煙者のみ、女性は非重喫煙者のみに対象を限定した症例群・

対照群ペアが検討された[2, 5, 6]。

2) 検診では検診受診機会（「招聘」と実際の「参加」)、開始の同等性(（介入スタート地点の一致）が問題となる[1]。症例対照研究では年齢・居住地等のマッチングで、研究開始前の「招聘」の同等性については一定の対応はされている。一方、症例対照研究は検診の「参加」による効果を評価するが、特定時点における検診参加はその時点における個々の危険因子や選好、さらには先行検診の参加があればその結果も含め、経時的に変化しうる因子と関連する時間変動を伴う介入である。このため、長期継続的な検診参加者が存在する一方、長期間検診未受診の後に初めて検診に参加する「シフト」も起こりうる。これらの研究では、介入である検診参加スタート地点の一致は必ずしも担保されていない。研究開始時点の一致が担保されない介入の効果を長期間みた観察研究(コホート研究および症例対照研究)では、ある特定時点で介入(検診)の利用可能者は、その時点以前の期間にイベント（がん死亡)が起こっていないことが大前提であり、介入の効果が過大評価されやすい(immortal time bias あるいは time-window bias[9]。このような時間変動を伴う介入については近年では G 法等の新たな解析モデルを導入した対応方法が提案されている[10, 11]。検討した 6 件の症例対照研究では検診の参加期間あるいは時期のみを考慮した操作的な解析として、①参加回数を問わず診断直近から一定期間の検診参加の有無に注目する解析（例：診断前 1 年以内のみ、2 年以内、3 年以内…)、あるいは②診断前の特定の 1 年間のみに限定した検診参加の有無に注目した解析(例：診断 3 年前の 1 年間のみ)については実施されたが、上記の問題には十分対応できていない。

3) 有症状者に対する事後的な操作的対応(例：症例としてはそのまま研究に残し、検診参加を不参加へ変更、あるいは検診より一定期間内にがん診断となった症例を研究から除外等)は議論がある[1, 9, 12]。1 件の研究のみ肺がん診断時の医療記録に遡って有症状検診を的確に評価し、研究から除外して対応していた[5]。

4) 検診がすでに導入されている地域での検診への参加(参加の有無や継続、回数等)については何らかの自己選択バイアス(例：健常検診受診者バイアス)により、検診参加の有無と関連する集団自体にバイアスが存在する可能性がある[1]。また、これについて当該地域の検診参加率と調整因子(具体的には検診不参加集団のイベント発生率と検診提供がない場合に相当する対象集団のイベント発生率のリスク比)を使用した統計学的なモデル補正法も提唱されている[13]。1 件の研究[4]では検診不参加者を含まない特定年度の検診参加者のみで評価するデザインを採用したが、全 6 件の研究において前述のモデル補正は実施されなかった。

5) 主要アウトカムである肺がん死亡について実際に医療記録を遡って死因を確認したのは 2 件のみであり[5, 6]、ほかの研究では死因は死亡登録からの情報に依存した。

4. RCT 評価の留意点

検診の有効性評価には検診方法の前臨床期間や効果の持続を考慮し、適切な追跡期間や評価時点を決定する必要がある[19]。LDCT、胸部 X 線の RCT が公表されたことにより、肺

がん検診の見直しが可能となった。しかし、結果の解釈について留意が必要であり、評価時期をめぐっての議論がある[20-22]。

介入直後の死亡は避けられないが、検診による効果を単年度別に見ると徐々に増加しやがて減少する[23,24]。連続して介入している期間には効果は累積するが、介入の終了に伴い、やがて効果は消失あるいは減少する。このため、検診の介入の評価を行う時点は短すぎてもまた長すぎても正しい評価は行えない[19]。Duffy らはがん検診の有効性評価には 4 つの時期が想定されるとし（表 2)、介入群と対照群の検出がんを同等にできる第 4 の方法が最もバイアスが低いとしている[25]。この中で、第 3 の方法が NLST の第 3 報で用いられた減弱効果分析であり、乳がん検診 HIP study にも用いられている[26,27]。検診相で検出できたがんに限定することで、検診相が終了したあとの影響を取り除くことができる。しかし、がんの滞在期間やサンプルサイズの影響も指摘されている[28]。

LDCT は 2011 年の第 1 報では、5.5 年の追跡により肺がん死亡率減少効果は 20%と報告されたが[12]、プロトコルに従い 1 年間追跡を延長した結果、肺がん死亡率は 16%であった[29]。さらに 11.3 年まで追跡を延長したところ、効果は 8%までに減少した[30]。追跡 5 年から 7 年目まで半年ごとの死亡率減少効果を見ると、6 年目の時点で効果が最大化している。すなわち、ベースラインからの介入 3 年間以降では介入の効果が重なり、6 年目で効果が最大化したが、追跡の延長により LDCT の効果が減弱したことを示している。検診相以降のがん罹患・死亡をカウントしたり、前臨床期間を超えた長期追跡を行うことで検診そのものの効果が減弱する可能性がある[19]。LDCT 検出肺がんの滞在時間は肺がん組織型により異なり、腺がんでは 7.69 年、BAC は 8.77 年との推計があるが[31]、胸部 X 線検出肺がんの滞在時間は 1-4 年と短い[32,33]。両者検出がんの滞在時間の差を勘案し、過剰診断の可能性が高い BAC を除外したうえで両群の発見がんがほぼ同数となるのは 6-7 年目であり、肺がん死亡率減少効果は 11%であった。

PLCO は複数の臓器を対象とした RCT であり、研究当初は最低 10 年間の追跡を目標としたが、明確な追跡期間は設定されていなかった[34]。2013 年に公表された胸部 X 線の最終報告でも NLST と同時期に成果を公表し公衆衛生学的なメッセージを発信する重要性を強調している[35]。また、同時に最終報告の 13 年を超えての追跡は行わないとしている。PLCO の検診は喫煙者 4 回、非喫煙者には 3-4 回の胸部 X 線が提供された。その後、対照群と検出がんがほぼ一致するのは 6 年目である(RR=1.02,95%CI: 0.93-1.13)。以降で、肺がん死亡率の相対リスクは 7 年目 0.89 (95%CI: 0.80-1.00)、7 年目 0.94 (95%CI: 0.84-1.04）となる。NLST に組み入れられた対象者に限定すると、6 年目の相対リスクは 0.94 (95%CI: 0.81-1.10）であ

った。胸部 X 線の滞在時間は 1-4 年と推計されていることから[32,33]、13 年目の評価では追跡期間が長すぎて効果は減弱している可能性があるが、両群の検出肺がんが catch-up した 6 年目前後の評価が妥当と考えられる。

4. LDCT 検診の評価の問題点

喫煙者に対する LDCT 検診は、欧米における RCT の結果により有効性が確立し、すでに一部の国ではプログラムとして導入されている。RCT の評価に際して、以下の点を検討した。

第 1 は要精検の判断基準である。欧米で行われた RCT においてもその判断基準は大きく異なる。最も早く公表された NLST では、初回検診の要精検率は LDCT 群 27.3%、胸部 X 線群 9.2%である[12]。しかし、Toyoda らの研究では現在喫煙者・過去喫煙者に限定した場合でも、LDCT8.3%、胸部 X 線 4.4%であり、非喫煙者ではさらに低下する[36]。比較的新しく導入された LDCT については診断基準が統一しきれない可能性もあるが、わが国に導入する場合には欧米の RCT の要精検基準をそのまま導入することはできなかった。

第 2 は過剰診断である。LDCT は胸部 X 線に比べ BAC の診断が増加することが指摘されている。過剰診断の算出方法は確立していないが、cumulative excess incidence approach やモデル解析が行われている[37,38]。これまでに行われた RCT をベースとしても過剰診断の推計は行われているが、NLST の 1.8%から DLCT の 67.2%まで幅広く、特定は困難である。一方、肺がん検診に特殊なものとして組織型の上では進展が極めて緩やかな BAC を過剰診断とした検討もあるが、分母の設定や追跡期間よりかなりのばらつきがみられる[39]。日本をはじめとするアジアでは欧米に比し、非喫煙者の女性の腺がん罹患率が高いことが知られている[7-9,40]。台湾では LDCT 検診の普及に伴い、早期がんが 6 倍にも増加との報告もあり、同様の傾向は韓国においても観察されている[41,42]。いずれの方法であっても、LDCT 検診では胸部 X 線に比べて一定以上の過剰診断があり、その割合が大きいことは不利益の増大に直結する。今後、わが国においても、国際標準に基づく過剰診断の推計が求められる。

5. 利益不利益バランス

がん検診の導入には、有効性を評価し利益の大きさを確認すると同時に、不利益とのバランスを評価することが必要となる。不利益は多様ではあるが、数量化することで利益とのバランスを評価できる、要精検者数や NNS (Number Needed to Screen)[43]がしばしば用いられる。要精検となる精密検査の負担を示す指標としては、子宮頸がん検診ではコルポスコピー件

数、大腸がん検診では全大腸内視鏡件数も用いられている[44,45]。両者ともにがん 1 件の検出あるいは救命に必要な件数を示すことにより、不利益の大きさを数量化し複数の方法で比較が可能となる。肺がん検診では精密検査の方法は特定できないが、肺がん 1 例の救命による精密検査数を算出し、不利益の指標とし、肺がんの救命数である利益との比較を行った。

重喫煙者においては、LDCT では精密検査数は増加するが肺がん救命数も増加することから、胸部 X 線に比べて 1 例の救命に要する精密検査数は胸部 X 線に比べ減少した。胸部 X 線については、非喫煙者での 1 例の救命に要する精密検査数は重喫煙者を対象とした場合を上回る結果となった。非喫煙者が喫煙者とほぼ同等の肺がん罹患率となるのは 70 歳以上である[40]ことを考慮すれば、現在の 40 歳という検診開始年齢では利益よりも不利益が多い可能性がある。利益不利益バランスの観点からは有効性がある検診方法であっても、実際の政策には導入できない場合もありうる。わが国では非喫煙者を対象とした LDCT 検診の RCT が進行中である[46]が、有効性が認められた場合でも非喫煙者の利益不利益バランスについては慎重な対応を要する。

利益不利益のバランスについて、明確に閾値を設定する方法はない。USPSTF ではモデルを用いた評価をしているが明確な閾値は設定していない[47,48]。一方、NICE では費用効果分析も併せて行っているが、新薬導入可否の判断基準として閾値を設定しており、その他の医療サービスにも適用されている[49]。ガイドラインの推奨では、数量化できない不利益、受診者の価値観、医療資源などの観点も考慮される[50]。現段階では利益不利益のバランスについて相対的な評価を行っているが、公平な判断を行ううえでの評価法とともに、判断基準の設定が必要である。

文献

1. Eddy D. ACS report on the cancer-related health checkup. CA Cancer J Clin. 1980;30(4):193-240. PMID: 6774802
2. N I Berlin. Overview of the NCI Cooperative Early LungCancer Detection Program.Berlin NI.Cancer. 2000;89(11 Suppl):2349-51. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2349::aid-cncr6>3.3.co;2-w. PMID: 11147610
3. Hamashima C, Takahashi HJ. Cancer screening programs in Japan: Progress and challenges. Med Screen. 2024:9691413241240564. doi: 10.1177/09691413241240564. Online ahead of print. PMID: 38544424
4. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, Etzioni R, Flowers CR, Gazelle GS, Kelsey DK, LaMonte SJ, Michaelson JS, Oeffinger KC, Shih YC, Sullivan DC,

Travis W, Walter L, Wolf AM, Brawley OW, Smith RA. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin. 2013;63(2):107-17. doi: 10.3322/caac.21172. PMID: 23315954

5. US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task force recommendation statement. JAMA. 2021;325(10):962-70. doi:10.1001/jama.2021.1117
6. NHS England. NHS to rollout lung cancer scanning trucks across the country, 2019. [Available: https://www.england.nhs.uk/2019/02/lung-trucks/, Accessed 23 July 2024].
7. Liu HI, Chiang CJ, Su SY, Jhuang JR, Tsai DR, Yang YW, Lin LJ, Wang YC, Lee WC. Incidence trends and spatial distributions of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in Taiwan. Sci Rep. 2023;13(1):1655. doi: 10.1038/s41598-023-28253-4.PMID: 36717588
8. Shin A, Oh CM, Kim BW, Woo H, Won YJ, Lee JS. Lung cancer epidemiology in Korea. Cancer Res Treat. 2017;49(3):616-26. doi: 10.4143/crt.2016.178. PMID: 27669705
9. 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
10. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer. 1991;67(4 Suppl):1155-64. doi: 10.1002/1097-0142(19910215)67:4+<1155::aid-cncr2820671509>3.0.co;2-0. PMID: 1991274
11. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok PC. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1308-16. doi: 10.1093/jnci/92.16.1308. PMID: 10944552
12. National Lung Screening Trial Research Team, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011. PMID: 21714641
13. Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Int J Cancer. 1992;50(2):230-7. doi: 10.1002/ijc.2910500212.PMID: 1730517
14. 平成 18 年度 国立がんセンターがん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版, https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf
15. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race, and histology in the United States, 1973-2010. PLoS One. 2015;10(3):e0121323. doi:

10.1371/journal.pone.0121323. PMID: 25822850

16. 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
17. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, Yin J, Zhan C, Wang Q. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. Cancer Manag Res. 2019:11:943-53. doi: 10.2147/CMAR.S187317. PMID: 30718965
18. Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(9):863-9. doi: 10.1093/jjco/hyx094. PMID: 28903532
19. 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
20. 祖父江 友孝. 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(1881-8846)20 巻 2 号 Page156-159(2012.11)
21. Sox HC. Screening for lung cancer with chest radiographs. JAMA. 2011;306(17):1916-8. doi: 10.1001/jama.2011.1609. PMID: 22031727
22. Sagawa M, Nakayama T, Sobue T; JECS Study Group. 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
23. 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
24. 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
25. Duffy SW, Smith RA. A note on the design of cancer screening trials. J Med Screen. 2015;22(2):65-8. doi: 10.1177/0969141315577847. PMID: 25767104
26. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1982;69(2):349-55. PMID: 6955542
27. 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

28. Etzioni R, Self SG. On the catch-up time method for analyzing cancer screening trials. Biometrics. 1995;51(1):31-43. PMID: 7766785
29. 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
30. National Lung Screening Trial Research Team. 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
31. Maldonado SG, 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
32. Wu D, Erwin D, Rosner GL. Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening. Lung Cancer. 2011 Jun;72(3):322-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.10.010. PMID: 21075475
33. 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):10.18103/mra.v9i5.2399. doi: 10.18103/mra.v9i5.2399. PMID: 34765725
34. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L, Gohagan JK; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. Control Clin Trials. 2000;21(6 Suppl):273S-309S. doi: 10.1016/s0197-2456(00)00098-2. PMID: 11189684
35. 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; PLCO Project Team. 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
36. 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

37. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer. 2013;108(11):2205-40. doi: 10.1038/bjc.2013.177. PMID: 23744281
38. Haaf KT, 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
39. Patz Jr EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, Chiles C, Black WC, Aberle DR, NLST Overdiagnosis Manuscript Writing Team. 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
40. Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci. 2005;96(2):120-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00013.x.PMID: 15723657
41. Goo JM, Jung KW, Kim HY, Kim Y. Potential Overdiagnosis with CT Lung Cancer Screening in Taiwanese Female: Status in South Korea. Korean J Radiol. 2022;23(6):571-3. doi: 10.3348/kjr.2022.0190.PMID: 35617992
42. Gao W, Wen CP, Wu A, Welch HG. Association of computed tomographic screening promotion with lung cancer overdiagnosis among Asian women. JAMA Intern Med. 2022;182(3):283-90. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7769. PMID: 35040922
43. Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. J Med Screen. 2004;11(3):126-9. doi: 10.1258/0969141041732175. PMID: 15333270
44. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(19):1998-2011. doi: 10.1001/jama.2021.5746. PMID: 34003219
45. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for cervical cancer in primary care: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(7):706-14. doi: 10.1001/jama.2017.19872.PMID: 30140882

46. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; JECS Study Group. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(12):1219-21. doi: 10.1093/jjco/hys157. PMID: 23042771
47. Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. Ann Intern Med. 2007;147(12):871-5. doi: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00007.PMID: 18087058
48. Barry MJ, Wolff TA, Pbert L, Davidson KW, Fan TM, Krist AH, Lin JS, Mabry-Hernandez IR, Mangione CM, Mills J, Owens DK, Nicholson WK. Putting evidence into practice: an update on the US Preventive Services Task Force methods for developing recommendations for preventive services. Ann Fam Med. 2023;21(2):165-71. doi: 10.1370/afm.2946. PMID: 36973047
49. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. BMJ. 2007;335(7616):358-9. doi: 10.1136/bmj.39308.560069.BE. PMID: 17717337
50. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, Scholten R, Langendam M, Leeflang MM, Akl EA, Singh JA, Meerpohl J, Hultcrantz M, Bossuyt P, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032. PMID: 26931285

表 1. 日米肺がん検診評価研究の背景：組織型の比較

(Meza R, PlosOne 2015; Kinoshita FL, J Epidemiol 2016)

	日本症例対照研究時期	米国 PLCO 時期
	1990-94	1998-2010
男性		
扁平上皮がん (%)	37.9	38.3
腺がん (%)	36.4	35.9
小細胞がん (%)	17.4	16.3
その他 (%)	8.4	9.5
女性		
扁平上皮がん (%)	18.3	19.7
腺がん (%)	61.3	59.5
小細胞がん (%)	13.6	13.5
その他 (%)	6.8	7.4

表 2. 評価時点別解析方法の比較 (Duffy SW, JMS 2015)

方法	検診	対照群	追跡	がん死亡	例
1	一定期間実施	検診なし	検診相	介入後全数カウント	Nottingham study (Hardcastle, 1996)
2	一定期間実施	検診なし	検診相以降一定期間追跡	介入後全数カウント	Nottingham study (Scholefield, 2012)
3	一定期間実施	検診なし	検診相以降一定期間追跡	検診相がん罹患例の死亡のみ	NYSHIP study (Shapiro, 1997)
4	一定期間実施	検診終了時に両群検診追加	検診相以降一定期間追跡	検診相がん罹患例の死亡のみ	Swedish Two-county, Gothenburg, Stockholm (Taber,2011/Nyström, 2002)

XI. 証拠のレベル

1. 胸部 X 線検査

1）非喫煙者

① ランダム化比較対照試験

CXR 検診のランダム化比較対照試験(RCT)は 1960~1970 年代に欧米で実施されたが、1990 年代に行われた研究は PLCO のみである。先行の RCT とは、肺がんの組織型に変化があり、検査モダリティは同一であっても標的病変は異なっている。日本を含め、欧米での喫煙率の減少に伴う肺がんの組織型の変化を踏まえると、わが国の症例対照研究と比較が可能な研究は PLCO に限定される。PLCO の公式結果は追跡 13 年目の結果では CXR 検診の効果は否定されたが、追跡 7 年目では肺がん死亡率は 11%減少している [1]。胸部 X 線検診のリードタイムを考慮すれば、検診終了後の 2~3 年目まで、追跡期間 5~6 年の解析はほぼ妥当と考えられる。

② 症例対照研究

国内で行われた喫煙者・非喫煙者の両者を対象とし、肺がん死亡率減少効果を検証した 6 件の症例対照研究では検診参加群は肺がん死亡率が減少する傾向にあり、4 件で肺がん死亡率は有意に減少していた [3]。6 件の症例対照研究のメタアナリシスの結果では、有意な肺がん死亡率減少効果を認めた。

2） 重喫煙者・過去喫煙者

① ランダム化比較対照試験

重喫煙者を対象とした NLST 研究では PLCO 研究の対象者の一部を利用している。NLST 参加者に限定し、胸部 X 線群と通常診療群（検診なし）を比較すると 6%の肺がん死亡率減少効果を認めたが、統計学的には有意ではなかった [1]。

② コホート研究

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版以降に、イタリアからコホート研究の報告があった [3]。9.5 年間の追跡結果、検診参加群の全死因死亡率は減少したが、肺がん死亡率は検診非参加群を上回っていた。

③ 症例対照研究

非喫煙者対象の症例対照研究参照。

3）証拠のレベル

① 証拠の信頼性

非喫煙者については、死亡率減少効果を示す科学的根拠がある。肺がんの組織型の変化を考慮した場合、PLCO 研究以前の RCT とわが国で行われた症例対照研究では標的病変が異なっている。PLCO 研究はわが国の症例対照研究と同様に標的病変は腺がんを主体としており、両者に限定して胸部 X 線検診の効果を検討することが適切である。PLC 結果はわが

国の症例対照研究の結果とは矛盾しないが、相対的に利益は小さい。症例対照研究は過大評価の可能性があるが、わが国の実態を反映した結果を示している。

重喫煙者・過去喫煙者については、死亡率減少効果を示す科学的根拠がある。NLST のサブ解析、わが国の症例対照研究で肺がん死亡率減少効果が示されているが、相対的に利益は小さい。

② 不利益

胸部 X 線検診による不利益には、偽陰性、偽陽性、放射線被曝、過剰診断、incidental findings がある。詳細は、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版参照 [3]。

2.喀痰細胞診検査

1) 非喫煙者

非喫煙者を対象とした RCT は行われていない。また、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版以降、喀痰細胞診単独あるいは胸部 X 線を併用した検診に関する観察研究はない。

2）重喫煙者・過去喫煙者

① ランダム化比較対照試験

喀痰細胞診単独あるいは胸部 X 線検査に併用した検査に関する新たな RCT はない。1970 年代に行われた Johns Hopkins Lung Project と Memorial Sloan-Kettering Lung Study の 2 つの RCT のプール解析では、胸部X線検査に喀痰細胞診を追加した場合、肺がん死亡率の減少傾向は認めるものの、統計学的には有意ではなかった [4]。また、対象を 50 pack-years の重喫煙者に限定した場合、肺がん死亡率減少の可能性は増大した。

②観察研究

「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」2006 年版以降、喀痰細胞診単独あるいは胸部 X 線検査を併用した検診に関する観察研究はない。

④ 喀痰細胞診の現状

わが国においては喫煙率の減少のみならず、喫煙者においても喫煙本数の減少があり、令和元年の国民健康・栄養調査では 1 日の喫煙本数 40 本以上の該当者はなく、喫煙者の約 90%は 1 日喫煙本数が 20 本以内である。従って、喀痰細胞診の対象者はごくわずかであり [5]、本研究の成果をわが国の現状には外挿できない。また、喀痰細胞診は肺がんの組織型の変化に伴い、市町村における対策型検診では喀痰細胞診による発見がんが激減していることを確認した [7]。

⑤ 喀痰細胞診による不利益

喀痰細胞診の偶発症はないが、精密検査として行われる気管支鏡では重篤な合併症の発生率が高く、死亡例も報告されていた。

3）証拠のレベル

① 証拠の信頼性

非喫煙者に限定した肺がん死亡率減少効果を示す研究はないことから、重喫煙者・過去喫煙者を対象とした研究に限定した。1970 年代に行われた 2 つの RCT のプール解析では、胸部 X 線検査に喀痰細胞診を追加した場合、肺がん死亡率の減少傾向は認めるものの、統計学的には有意ではなかった [4]。

喫煙率の減少に伴い、肺がん検診の標的病変の変化や喀痰細胞診の対象者も減少している。非喫煙者を含む、わが国における肺がん検診においては喀痰細胞診による肺がん死亡率減少効果は期待できないと判断した。

② 不利益

喀痰細胞診の精密検査として行われる気管支鏡では重篤な合併症の発生率が高く、死亡例も報告されていた。

2. LDCT 検査

1） 非喫煙者

① ランダム化比較対照試験

非喫煙者・軽喫煙者を対象とした RCT は行われていない。

② コホート研究

茨城県日立市において、喫煙者・非喫煙者の両者を対象とした約 10 年の追跡結果、X 線群に比べ、LDCT 検診群で統計学的に有意な肺がん死亡率減少効果を認めた [7]。ただし、LDCT 検診群では全死因死亡率も減少しおり、受診者の背景要因が異なることが示された。

2）重喫煙者・過去喫煙者

重喫煙者を対象とした 9 件の RCT が報告されており、なかでも欧米で行われた大規模研究により肺がん死亡率減少効果が確認されている。欧米で行われた RCT では、要精検とする診断基準が異なることやアジアにおける肺がんの組織型との相違などもあり、肺がん死亡率減少効果の大きさを確定できない。

3）証拠のレベル

① 証拠の信頼性

非喫煙者について科学的根拠は不十分であり、信頼性のある結果が得られていない。重喫煙者を対象とした 9 件の RCT が報告されており、欧米で行われた大規模研究により肺がん死亡率減少効果が確認されている。ただし、精検の判断基準を始めとして研究間の異質性が高いことから、メタアナリシスを行わなかった。重喫煙者の LDCT 検診の有効性については中等度の信頼性はある。また、偽陽性、過剰診断など中等度の不利益がある。LDCT は効果が大きいことが予想されるが、不利益も増大する。

② 不利益

LDCT の不利益には、偽陰性、偽陽性、放射線被曝、過剰診断、incidental findings がある。不利益については、各項目参照。

非喫煙者においても、偽陽性や過剰診断による不利益は無視できない。重喫煙者対象のLDCT 検診の科学的根拠に基づく利益は認められるが、中等度以上の不利益があると判断する。

3. 利益不利益バランス

1）非喫煙者

① 利益

PLCO において胸部 X 線による肺がん死亡率減少効果は 6 年間で最大効果は 9%と推定できる [1]。Toyoda らは胸部 X 線について、非喫煙者を対象とした感度・特異度を報告している [8]。Toyoda らの報告では、非喫煙者を対象とした肺がん検出率は胸部 X 線 0.05%であった。

② 不利益

Toyoda らの研究では、胸部 X 線の非喫煙者を対象とした要精検率は 2.6%であった [8]。

③ 利益不利益バランス

Marugame らは、40-79 歳の非喫煙者における肺がん死亡率は 26.4（/10 万）と推定している 9)。1 年単位で、10 万人を対象とし、検診なし（通常診療）と、胸部 X 線検診の肺がん死亡数を比較した（図 1)。非喫煙者 10 万人を対象とした場合、胸部 X 線では通常診療（検診なし）に比べ 3 例救命できるが、そのためには胸部 X 線のみならず追加的精密検査が必要となる（図 2)。胸部 X 線検診では肺がん 1 例の救命には侵襲的な検査も含み 912 件の追加的精密検査が必要となる。一方、LDCT 検診通常診療（検診なし）に比べ 6 例救命できるが、そのためには胸部 X 線のみならず追加的精密検査が必要となる（図 2)。胸部 X 線検診では肺がん 1 例の救命には侵襲的な検査も含み 1,105 件の追加的精密検査が必要となる。

2）重喫煙者・過去喫煙者

① 利益

重喫煙者を対象と NELSON 研究では、LDCT は通常診療群に比べて肺がん死亡率は最大 26%低下した [10]Toyoda らの報告では、現在喫煙者と過去喫煙者における肺がん検出率は胸部 X 線 0.2%、LDCT0.6%であった [8]。

② 不利益

Toyoda らの研究では、現在喫煙者と過去喫煙者を対象とした要精検率は LDCT 群 8.3%と胸部 X 線群 4.4%であった [8]。さらに、両者ともに被曝、偽陽性、過剰診断、incidental findings などの不利益がある。特に、LDCT 検診については、国内研究に基づく過剰診断の推計は RCT ベースの推計より大きい可能性もある。

③ 利益不利益バランス

Marugame らは、40-79 歳の現在喫煙者と過去喫煙者における肺がん死亡率は 136.6（/10 万）と推定している 9)。1 年単位で、10 万人を対象とし、LDCT と胸部 X 線検診による要精検者数と肺がん死亡数を比較した（図 3)。重喫煙者 10 万人を対象とした場合、LDCT では

33 例救命できるが、肺がん 1 例の救命には侵襲的な検査も含み 253 件の追加的精密検査が必要となる。

重喫煙者を対象とした場合、胸部 X 線検診では 15 人救命できるが肺がん 1 例の救命には侵襲的な検査も含み 289 件の追加的精密検査が必要となる。

文献

1. 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; PLCO Project Team. 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
2. Dominioni L, Rotolo N, Poli A, Paolucci M, Sessa F, D'Ambrosio V, Paddeu A, Mantovani W, Imperatori A.Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. J Thorac Oncol. 2010;5(4):428-35. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2efc7.PMID: 20142770
3. 平成 18 年度 国立がんセンターがん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン 2006 年版, https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/guide_lung070111.pdf
4. 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
5. 厚生労働省. 令和元年度国民健康・栄養調査報告. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r1-houkoku_00002.html
6. 厚生労働省. 地域保健・健康増進事業報告. 政府の統計窓口. https://www.e-stat.go.jp/statistics/00450025
7. 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
8. 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
9. Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T,

Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci. 2005;96(2):120-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00013.x. PMID: 15723657

10. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JWJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Hoesein FAAM, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Haaf KT, 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

図 1．非喫煙者対象の肺がん検診の流れ（1 年単位）

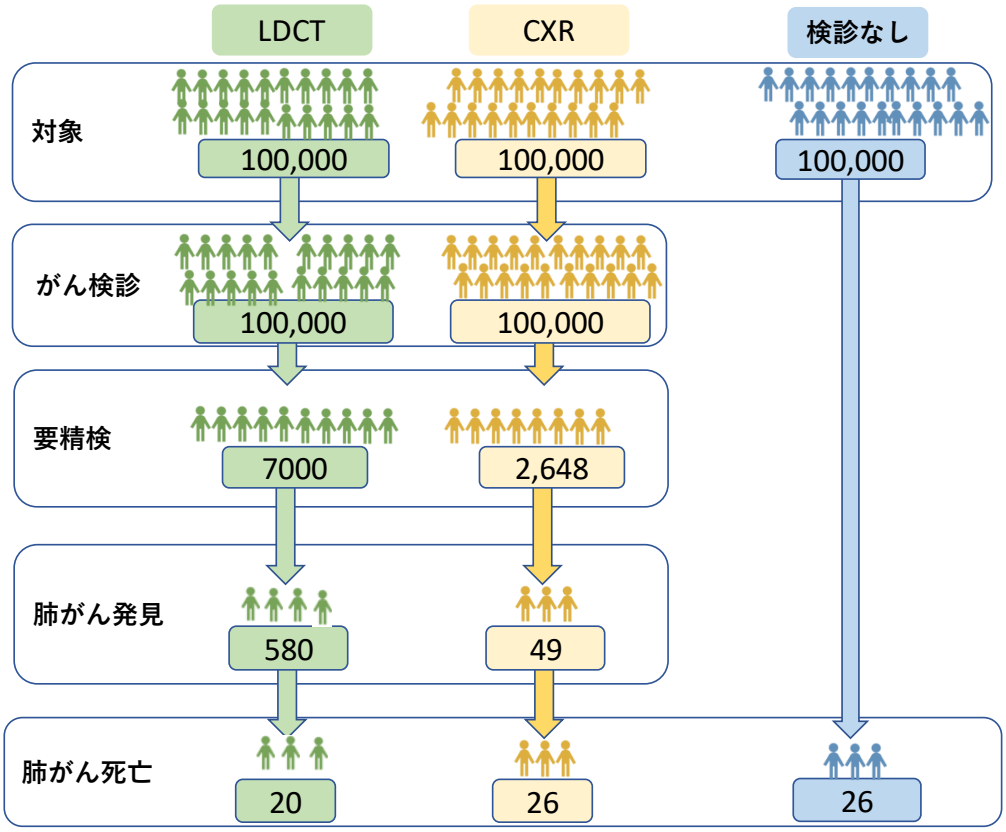


図 2. 非喫煙者対象の利益不利益バランス（1 年単位）

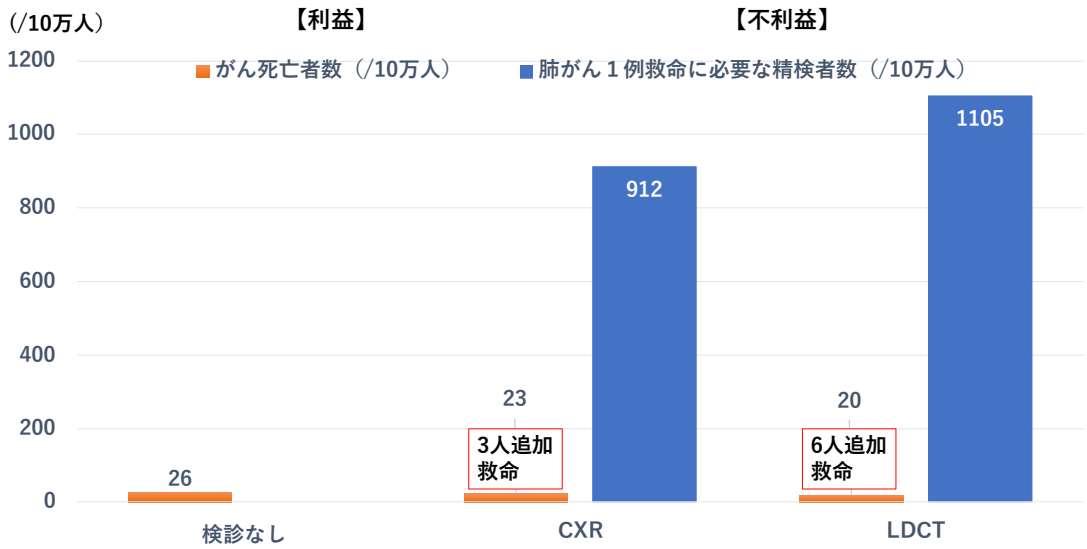


図 3. 喫煙者対象の肺がん検診の流れ（1 年単位）

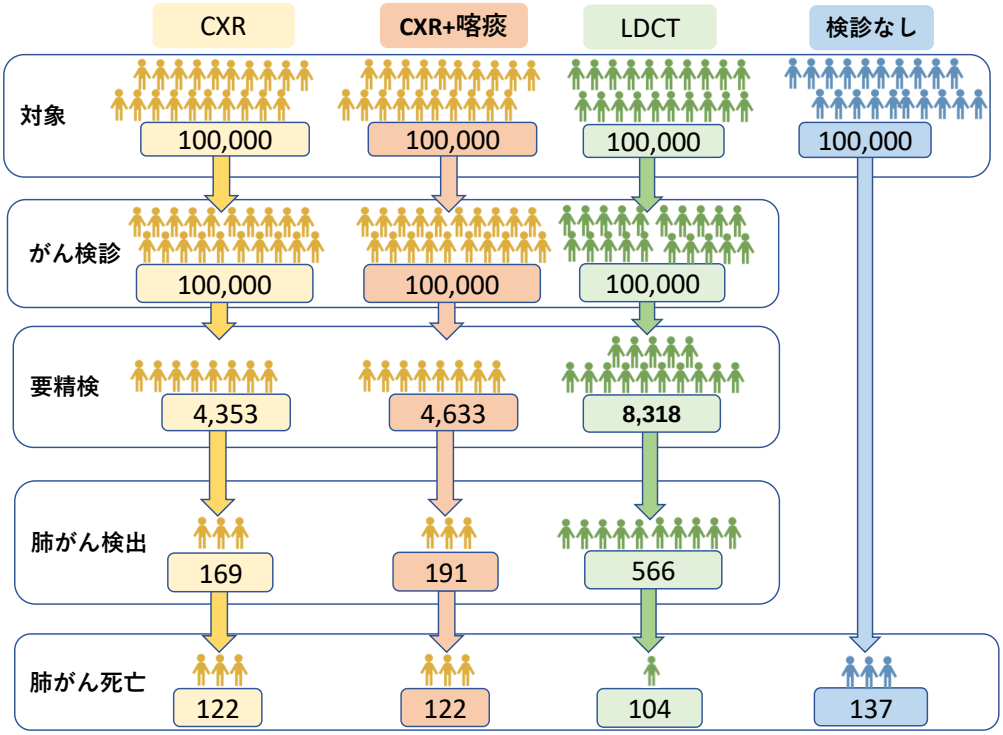


図 4. 重喫煙者対象の利益不利益バランス（1 年単位）

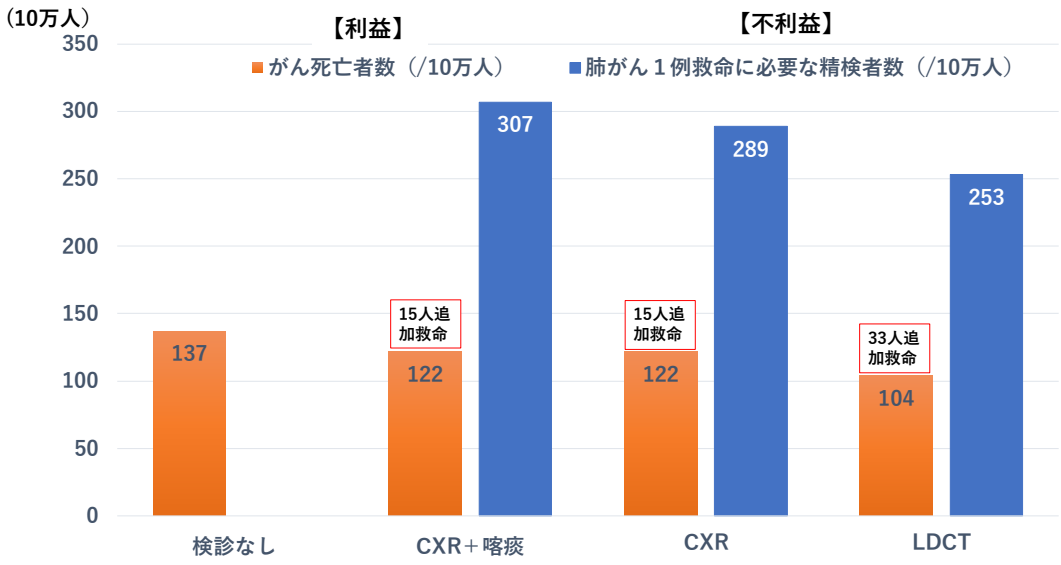


表 1. 肺がん検診の評価のレベル

方法	対象	証拠のレベル	証拠の信頼性	利益と不利益の対比
低線量CT	非喫煙者・軽喫煙者	死亡率減少効果を示す科学的根拠不明	証拠の信頼性は低い	対象外
	重喫煙者 （現在喫煙者・過去喫煙者）	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	利益は大きく、 不利益は中等度
胸部X線	非喫煙者・軽喫煙者	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	利益は小さく、 不利益は大きい
	重喫煙者 （現在喫煙者・過去喫煙者）			利益は小さく、 不利益は中等度
胸部X線と喀痰細胞診併用法	重喫煙者	死亡率減少効果を示す科学的根拠はなし	証拠の信頼性は中等度	対象外

補足資料

補足資料 1. LDCT 検診検索結果

LDCT 採用文献のまとめ

LDCT_:CQ	大項目	細項目	最終採用	参照SR（USPTSF以外）	USPTSF引用	追加検索	先行SRから引用	マニュアルサーチ
1	有効性	LDCT有効性	30	3	26	3	3	1
2	精度	LDCT精度	20	0	18	2	0	0
3	不利益	偽陽性率・要精検率	25	1	13	0	0	11
		過剰診断	23	1	8	4	5	13
		中間期がん	11	0	4	1	0	6
		被ばく	20	0	11	1	0	8
		Incidental findings	10	0	9	1	0	0
		喫煙行動への影響	9	0	9	0	0	0
		精神的負担	11	0	9	2	0	0
		偽陽性による追加検査・治療	26	2	15	0	11	0

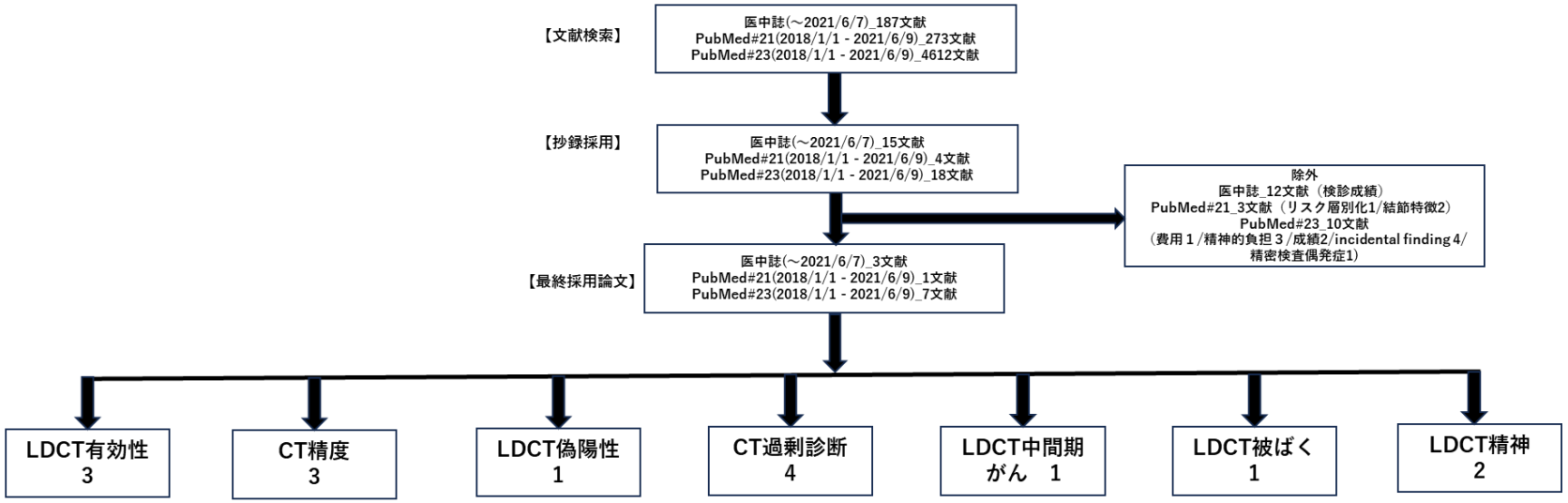
LDCT 文献検索式：医中誌_検索日 2021/06/07

#1	肺がん検診/AL and (X 線 CT/TH or CT/AL)	568
#2	肺がん検診/AL	1,008
#3	(X 線 CT/TH or ct/AL)	1,425,975
#4	(肺がん検診/AL and (X 線 CT/TH or CT/AL)) and (PT=会議録除く)	285
#5	(肺がん検診/AL and (X 線 CT/TH or CT/AL)) and (AB=Y PT=会議録除く)	**187**

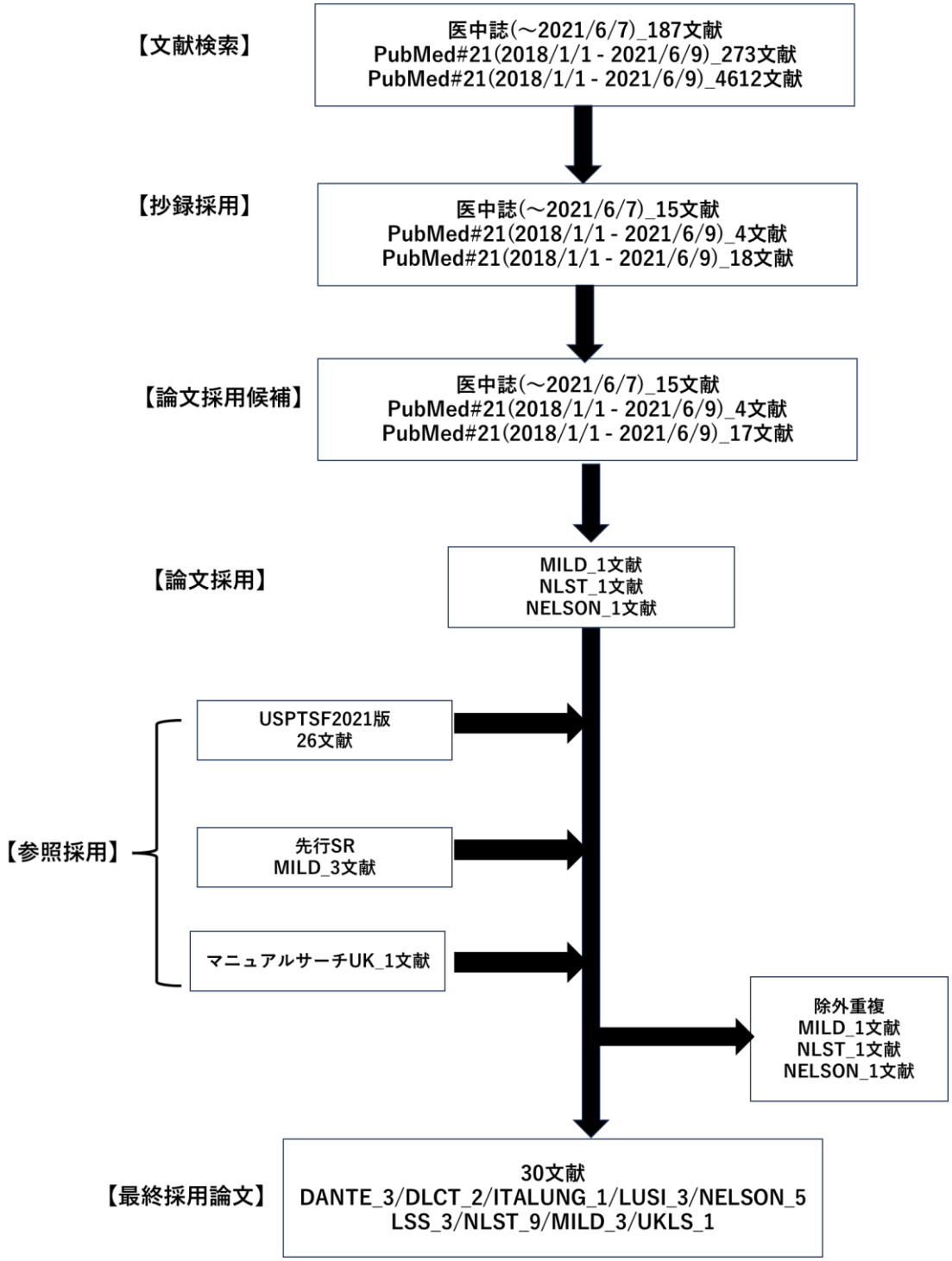
LDCT 文献検索式：PubMed_検索日 2021/06/09

Search number	Query	Filters	Results
1	Lung Neoplasms[MeSH] OR NSCLC[tiab] OR "lung cancer"[tiab] OR "lung cancers" [tiab] OR "lung-cancer"[tiab] OR "lung malignancy"[tiab] OR "lung malignancies"[tiab] OR "lung nodule"[tiab] OR "lung nodules" [tiab] OR "pulmonary nodule"[tiab] OR "pulmonary nodules"[tiab] OR "lung mass"[tiab] OR "lung masses"[tiab] OR ("Squamous Cell Carcinoma"[MeSH] OR Adenocarcinoma[MeSH]) and (Lung[MeSH] OR Lung Diseases[MeSH])	from 2018/1/1 - 2021/6/9	32,499
2	Mass Screening[MeSH] OR screen*[tw] OR "Early Diagnosis"[MeSH] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR "CT scan"[tiab] OR "CT scans"[tiab] OR "CAT scan"[tiab] OR "CAT scans"[tiab] OR "spiral CT"[tiab] OR "spiral computed tomography"[tiab] OR "low-dose computed tomography"[tiab] OR LDCT[tiab] OR ((early[tiab] or earlier[tiab] or earliest[tiab]) AND (detect*[tiab] or diagnos*[tiab] or discover*[tiab] or find[tiab] or finding[tiab]))	from 2018/1/1 - 2021/6/9	400,899
3	#1 and #2	from 2018/1/1 - 2021/6/9	7,641
4	DANTE[tiab] OR "Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays"[All Fields] OR DLCST[tiab] OR "Danish Lung Cancer Screening Trial"[tiab] OR ITALUNG[tiab] OR "Italian Lung Cancer Screening Trial"[All Fields] OR LUSI[tiab] OR "Lung Cancer Screening Intervention"[All Fields] OR MILD[tiab] OR "Multicentric Italian Lung Detection"[All Fields] OR NELSON[tiab] OR "Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial"[All Fields] OR NLST[tiab] OR "National Lung Screening Trial"[All Fields]	from 2018/1/1 - 2021/6/9	78,516
5	#1 and #4	from 2018/1/1 - 2021/6/9	488
6	#3 or #5	from 2018/1/1 - 2021/6/9	7,827
7	#3 or #5 AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat])	from 2018/1/1 - 2021/6/9	7,827
8	Risk prediction model[tw] OR "Risk prediction models"[tw] OR "Risk Assessment"[MeSH] OR "risk assessment"[tw] OR "risk model"[tw] OR "risk models"[tw] OR "Decision Support Techniques"[MeSH] OR "Decision Support Systems, Clinical"[Mesh] OR "clinical prediction"[tw] OR "Logistic Models"[MeSH] OR microsimulation*[tw] OR "simulation model"[tw] OR "simulation models"[tw] OR "Assessment tool"[tw] OR "Assessment tools"[tw] OR "prediction score"[tw] OR "Risk Factors"[MeSH] OR "Predictive Value of Tests"[MeSH] OR "Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR (Predict*[tw] AND (model*[tw] OR outcome*[tw] OR risk*[tw] OR rule[tw] OR rules[tw])) OR "risk-targeted"[tw] OR "mortality risk"[tw]	from 2018/1/1 - 2021/6/9	512,639
9	#1 and #8	from 2018/1/1 - 2021/6/9	5,868
10	#1 and #8 AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat])	from 2018/1/1 - 2021/6/9	5,868
11	#7 or #10	from 2018/1/1 - 2021/6/9	11,694
12	#7 or #10 AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat])	Humans, from 2018/1/1 - 2021/6/9	11,546
13	#7 or #10 AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat]) AND ((humans[Filter]) AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat]))	Humans, from 2018/1/1 - 2021/6/9	11,546
14	#7 or #10 AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat]) AND ((humans[Filter]) AND (2018/1/1:2021/6/9[pdat]))	Humans, Child: birth-18 years, from 2018/1/1 - 2021/6/9	367
15	(letter[pt] OR newspaper article[pt] OR editorial[pt] OR comment[pt])	from 2018/1/1 - 2021/6/9	336,493
16	#13 not #14	from 2018/1/1 - 2021/6/9	11,179
17	#16 not #15	from 2018/1/1 - 2021/6/9	10,687
18	systematic review[ti] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis"[ti] OR "systematic literature review"[ti] OR "this systematic review"[tw] OR ("systematic review"[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR "meta synthesis"[ti] OR "cochrane database syst rev"[ta]	from 2018/1/1 - 2021/6/9	114,426
19	#17 and #18	from 2018/1/1 - 2021/6/9	348
20	Randomized Controlled Trial[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR ((randomized[title/abstract] OR randomised[title/abstract]) AND controlled[title/abstract] AND trial[title/abstract])	from 2018/1/1 - 2021/6/9	115,917
21	#17 and #20	from 2018/1/1 - 2021/6/9	**273**
22	Case-Control Studies[MeSH] OR "Cohort Studies"[MeSH] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Evaluation Studies"[Publication Type] OR "Program Evaluation"[MeSH] OR "observational study"[tw] OR "observational studies"[tw] OR "Cohort Studies"[MeSH] OR "Comparative Study"[pt] OR "Validation Studies"[pt] OR "Prospective Studies"[MeSH] OR "cohort"[tw] OR "case control"[tw]	from 2018/1/1 - 2021/6/9	705,249
23	#17 and #22	from 2018/1/1 - 2021/6/9	**4,612**

フローダイヤグラム：LDCT文献検索



フローダイヤグラム：LDCT有効性



補足資料 2. 胸部 X 線検診検索結果

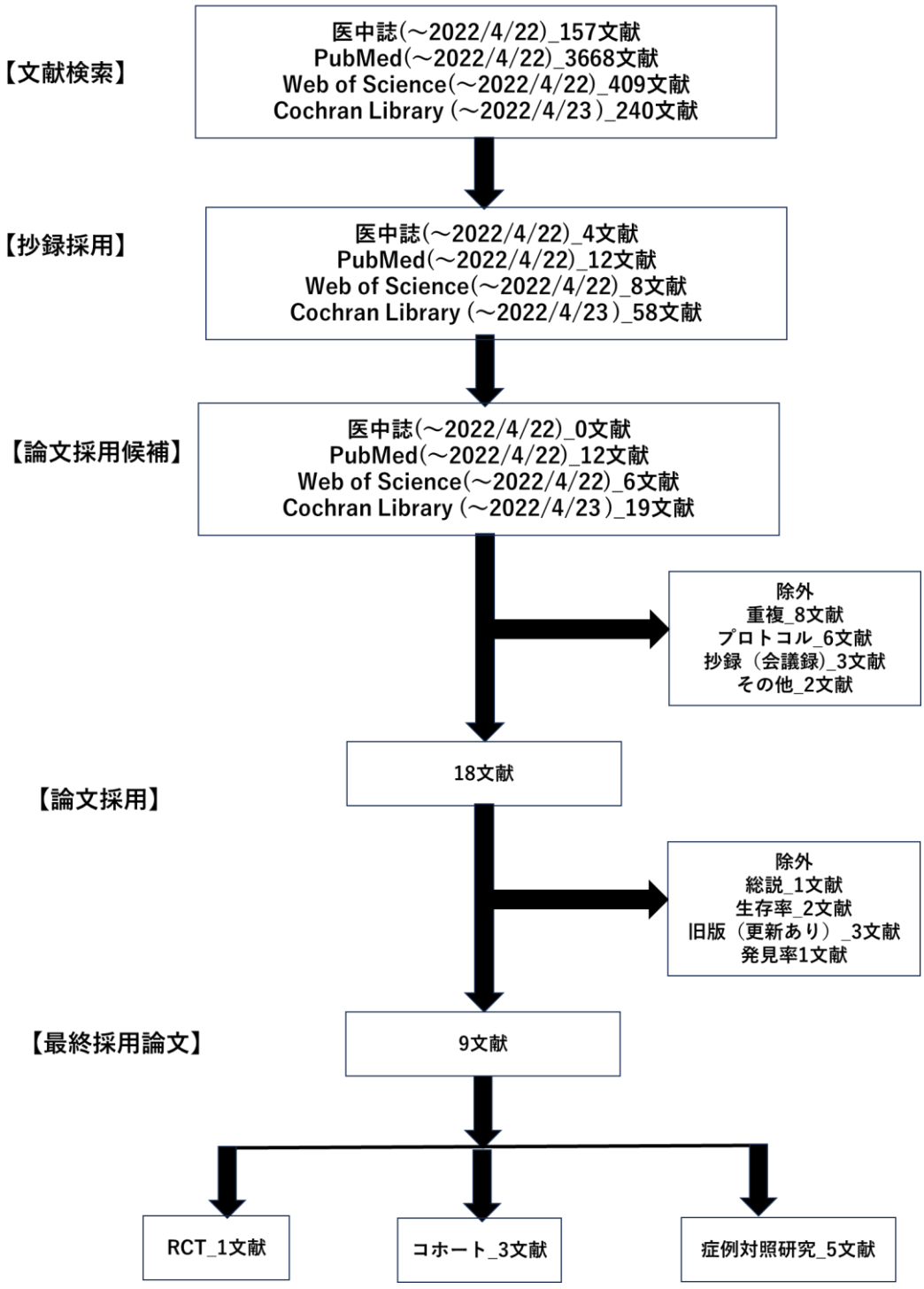
胸部 X 線採用文献のまとめ

有効性評価：研究デザイン	総採用数	追加検索	参照引用	追加参照
ランダム化比較対照試験	7	1	6	Canadian Task Force on Preventive Health Care (2016)
コホート研究	3	3	0	なし
症例対照研究	6	5	1	2006 年版ガイドライン

胸部 X 線検索式

PubMed_3668　　2022/04/01
((((((("lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields]) AND ("chested"[All Fields] OR "thorax"[MeSH Terms] OR "thorax"[All Fields] OR "chest"[All Fields] OR "chests"[All Fields]) AND ("diagnostic imaging"[MeSH Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "x ray"[All Fields] OR "x rays"[MeSH Terms] OR "x rays"[All Fields])) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) NOT ("meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields])) NOT ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) NOT ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) NOT "PET"[All Fields]) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))
Web of Science_409　　2022/04/01
lung cancer screening chest X-ray
医阿岳中央雑誌_157　　2022/04/01
肺がん検診　胸部X線　（会議録除く）
Cochrane library_240　　Review 63, Protocol 6, Trial 171　　2022/04/23
chest x-ray lung cancer screening

フローダイヤグラム：胸部X線有効性



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、2021-2022 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 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

利益相反
　各委員は申告すべき利益相反はない。

エビデンスレポート作成のための研究費
　2021-2022 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」班に基づく。

謝辞(敬称略)

以下の方々には、エビデンスレポート作成にご協力いただきましたことに感謝いたします。

【文献検索】

星佳芳
国立保健医療科学院　研究情報支援研究センター　センター長

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 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