

## The 25th Lung Cancer Mass Screening Seminar

### National Lung Screening Trial の概要と評価

祖父江友孝<sup>1</sup>

#### Outline and Evaluation of the National Lung Screening Trial

Tomotaka Sobue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Surveillance Division Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** On November 2010, the findings from the National Lung Screening Trial (NLST) were disclosed due to the positive results obtained. In this report, the outline of the NLST is introduced and future actions to be taken in Japan are discussed. **Methods.** Based on the articles and meeting reports, major findings from the NLST and relevant events were reviewed. **Results.** In the NLST, 50,000 smokers were randomly allocated into CT or X-ray arms. Three annual low-dose CT and conventional X-ray examination were provided for each arm, respectively. The rate ratio for lung cancer deaths was 0.80 (95% confidence interval: 0.73-0.93) for the CT arm compared to the X-ray arm and that for all causes of deaths was 0.93 (95% confidence interval: 0.86-0.99), both decreased with statistical significance. The efficacy of low-dose CT screening for smokers will be discussed mainly based on randomized controlled trials (RCT) from the US and Europe, although there are no data for nonsmokers in those countries. **Conclusion.** Issues concerning lung cancer among nonsmokers should be discussed in Asian Countries. Regarding this point the data from Japan may be valuable. Currently, a research group supported by the 3<sup>rd</sup> comprehensive cancer research grant (Principal investigator: Prof. M. Sagawa) is conducting small-scale RCT for nonsmokers. This should be increased to a large-scale study, to obtain results within a shorter study period.

(JJLC. 2012;52:943-947)

**KEY WORDS** — Lung cancer screening, Low-dose CT, Mortality reduction, Randomized controlled trial

Reprints: Tomotaka Sobue, Division of Environmental Medicine and Population Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, F1 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

**要旨** — **目的.** 2010年11月にアメリカのNational Lung Screening Trial (NLST) が有効中止となった。本報告では、NLSTの結果を概説するとともに、我が国における今後の対応について考察する。**方法.** NLSTに関する論文や学会発表に基づき、NLST関連の結果を整理して報告・考察する。**結果.** NLSTでは、喫煙者5万人が2群にランダム割り付けられ、CT群には低線量CT検査が、X線群には年1回の単純X線検査が3回提供された。X線群に比べた場合のCT群における肺癌死亡リスク比は0.80 (95%信頼区間: 0.73~0.93)、全死因死亡リスク比は0.93 (95%信頼区間: 0.86~0.99) と有意に減

少した。今後、喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米のRCTを中心に議論が進められると考えられるが、非喫煙者については、欧米にはデータが存在しない。**結論.** 非喫煙者の肺癌は、アジア諸国で解決すべき問題であり、我が国からデータを発するチャンスでもある。現在、第3次対がん佐川班で、小規模なRCTが進行中であるが、規模を拡大して短期間で結果を提示できる体制づくりが望まれる。

**索引用語** — 肺癌検診, 低線量CT, 死亡率減少, ランダム化比較試験

<sup>1</sup>国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部, 学, 〒565-0871 吹田市山田丘2-2 F1.  
別刷請求先: 祖父江友孝, 大阪大学大学院医学系研究科環境医

## 1. 目的

2010年11月にアメリカのNational Lung Screening Trial (NLST)が有効中止となったことが報告され、2011年6月には論文としても出版された。<sup>1</sup>本報告では、論文で紹介された内容を中心にNLSTの結果を概説するとともに、我が国における今後の対応について考察することを目的とする。

## 2. 方法

NLSTに関する論文や学会発表に基づき、NLSTの結果を整理して報告する。また、関連する国内の状況を整理して、我が国における今後の対応について考察する。

## 3. 結果

### NLST開始までの経緯

1990年代後半から2000年代の初めにかけて、Kanekoらが「東京から肺がんをなくす会」の肺がん検診にCTを導入して以来、CTを肺がん検診として用いた観察研究が我が国から複数報告された。<sup>2,6</sup>1999年にHenschkeらがニューヨークにおける観察研究結果を報告して注目されたが、<sup>7</sup>この当時は、我が国のCT検診の成績が世界からも注目され、概ね、CT検診発見肺がんにおけるI期割合が80%、平均腫瘍径が1cmという成績で一致していた。その後、アメリカでは、2001年に3,000人規模のパイロット研究であるLung Screening Study (LSS)が実施され、<sup>8</sup>randomized controlled trial (RCT)による評価が可能であると判断して、5万人規模のRCTであるNLSTを2002年に開始した。ヨーロッパにおいても、NELSON study (ベルギー・オランダ)を始めとして、<sup>9</sup>複数のRCTが開始された。<sup>10</sup>ただし、この頃に欧米から報告された観察研究の結果は、我が国を中心とする成績とは異なり、CT検診発見肺がんの病期分布や期待される肺がん死亡減少効果があまり芳しいものではなかった。<sup>11,12</sup>

### NLSTの研究組織、研究計画、対象者募集状況

NLSTは、Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening TrialとAmerican College of Radiology Imaging Network (ACRIN)の2つの研究組織から成る。それぞれが、独立したExecutive Committeeとdata management機能を有し、PLCOが10カ所、ACRINが23カ所の検診サイトを管理している。<sup>13</sup>どちらもアメリカNational Cancer Institute (NCI)がスポンサーだが、PLCOはDivision of Cancer Preventionからcontractとして、ACRINはDivision of Cancer Diagnosis and Treatmentからgrantとして研究費が支出されている。2つの研究組織を統合するNLST Executive Commit-

teeが全体を取りまとめ、Data and Safety Monitoring Boardも全体で1つ設置されている。

研究計画としては、55~74歳、喫煙指数600以上の喫煙者(15年以内の禁煙者を含む)5万人を2群にランダム割り付けし、CT群には、年1回の低線量CT検査を3回、X線群には年1回の単純X線検査を3回提供し、両群間で肺がん死亡率(および全死因死亡率)を比較する。CT群、X線群における受診率をそれぞれ85%、80%、コンタミネーションをそれぞれ5%、10%と仮定した場合、 $\alpha$ エラー5%として、死亡率20%減少を90%のパワーで検出できる設計である。

対象者の募集は、PLCOとACRINが競争して行う形になったため、5万人強(PLCOが34,614人、ACRINが18,840人)を2年弱という短期間でリクルートすることに成功している。両群ともに、55~59歳が43%、60~69歳が38%、70~74歳が9%、男性が59%、女性が41%、白人が91%、その他が9%、現在喫煙者が48%、過去喫煙者が52%という分布であった。

### 検診成績

対象者53,454人を、CT群26,722人とX線群26,732人に分けて、年1回検診を3回提供した(それぞれ、T0、T1、T2と呼ぶ)。T0、T1、T2の受診率は、CT群で98.5%、94.0%、92.9%、X線群で97.5%、91.3%、89.5%と、回数を経るに従って若干減少はするものの極めて高いレベルを維持していた。T0、T1、T2の要精検率は、CT群で27.3%、27.9%、16.8%、X線群で9.2%、6.2%、5.0%とCT群で高かった。T2における要精検率が低いのは、それ以前の所見と変化がない場合に精検不要と判断したためである。3回の検診を通じて、CT群で延べ18,146件、X線群で延べ5,043件が要精検とされ、CT群の39.1%、X線群の16.0%が少なくとも1回要精検と判断された。

検診発見肺がん例数は、CT群で649人、X線群で279人であった。各ラウンドとも、CT群における病期は、X線群よりも早期に分布していた(表1)。ただし、T2における発見例数がT1よりも多い点や、CT群のT0における病期分布がT1やT2とあまり変わらない点については、詳細な吟味を要する。また、原著<sup>1</sup>のTable 3とSupplemental Table 2とで、検診発見肺がん例数についての数値が一致しない点も注意を要する。発見動機別にみた場合(表2)、検診非受診群における病期および組織型分布は、両群でほぼ同様であり(ランダム割り付けが良好な裏付け)、両群とも検診陽性群は検診陰性群に比べて病期は早期に分布していたが、CT群の検診陽性群において特にIA期が多く、細気管支肺胞がんが多かった。

### 罹患率、死亡率

全観察期間を通じての肺がん罹患数は、CT群で1,060例(10万人年あたり645)、X線群で941例(10万人年あ

表 1. 各群の検診ラウンド別にみた検診発見肺がんの病期分布

	T0		T1		T2		合計									
	CT 群		X 線群		CT 群		X 線群		CT 群		X 線群					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%				
IA 期	133	44.8%	46	23.8%	87	46.8%	31	23.3%	116	48.9%	35	24.3%	336	46.7%	112	23.8%
IB 期	27	9.1%	24	12.4%	21	11.3%	11	8.3%	31	13.1%	13	9.0%	79	11.0%	48	10.2%
IIA 期	10	3.4%	3	1.6%	11	5.9%	7	5.3%	8	3.4%	9	6.3%	29	4.0%	19	4.0%
IIB 期	12	4.0%	10	5.2%	7	3.8%	5	3.8%	5	2.1%	3	2.1%	24	3.3%	18	3.8%
IIIA 期	34	11.4%	30	15.5%	14	7.5%	14	10.5%	15	6.3%	18	12.5%	63	8.8%	62	13.2%
IIIB 期	30	10.1%	28	14.5%	19	10.2%	12	9.0%	20	8.4%	21	14.6%	69	9.6%	61	13.0%
IV 期	47	15.8%	47	24.4%	24	12.9%	52	39.1%	35	14.8%	44	30.6%	106	14.7%	143	30.4%
不明	4	1.3%	5	2.6%	3	1.6%	1	0.8%	7	3.0%	1	0.7%	14	1.9%	7	1.5%
合計	297	100.0%	193	100.0%	186	100.0%	133	100.0%	237	100.0%	144	100.0%	720	100.0%	470	100.0%

文献 1) の Supplemental Table 2 より引用.

表 2. 各群の発見動機別にみた肺がんの病期および組織型分布

	CT 群						X 線群									
	検診陽性		検診陰性		検診非受診		合計		検診陽性		検診陰性		検診非受診		合計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
病期																
IA 期	329	50.7%	5	11.4%	82	22.3%	416	39.2%	90	32.3%	16	11.7%	90	17.1%	196	20.8%
IB 期	71	10.9%	2	4.5%	31	8.4%	104	9.8%	41	14.7%	6	4.4%	46	8.8%	93	9.9%
IIA 期	26	4.0%	2	4.5%	7	1.9%	35	3.3%	14	5.0%	2	1.5%	16	3.0%	32	3.4%
IIB 期	20	3.1%	3	6.8%	15	4.1%	38	3.6%	11	3.9%	6	4.4%	25	4.8%	42	4.5%
IIIA 期	59	9.1%	3	6.8%	37	10.1%	99	9.3%	35	12.5%	21	15.3%	53	10.1%	109	11.6%
IIIB 期	49	7.6%	15	34.1%	58	15.8%	122	11.5%	27	9.7%	24	17.5%	71	13.5%	122	13.0%
IV 期	81	12.5%	14	31.8%	131	35.7%	226	21.3%	57	20.4%	60	43.8%	218	41.5%	335	35.6%
不明	14	2.2%	0	0.0%	6	1.6%	20	1.9%	4	1.4%	2	1.5%	6	1.1%	12	1.3%
組織型																
細気管支肺胞腺	95	14.6%	1	2.3%	14	3.8%	110	10.4%	13	4.7%	1	0.7%	21	4.0%	35	3.7%
腺	258	39.8%	8	18.2%	114	31.1%	380	35.8%	112	40.1%	37	27.0%	179	34.1%	328	34.9%
扁平上皮	136	21.0%	13	29.5%	94	25.6%	243	22.9%	70	25.1%	24	17.5%	112	21.3%	206	21.9%
大細胞	28	4.3%	3	6.8%	10	2.7%	41	3.9%	12	4.3%	10	7.3%	21	4.0%	43	4.6%
非小細胞	75	11.6%	4	9.1%	52	14.2%	131	12.4%	40	14.3%	30	21.9%	88	16.8%	158	16.8%
小細胞	49	7.6%	15	34.1%	73	19.9%	137	12.9%	28	10.0%	32	23.4%	99	18.9%	159	16.9%
カルチノイド	5	0.8%	0	0.0%	1	0.3%	6	0.6%	1	0.4%	1	0.7%	0	0.0%	2	0.2%
不明	3	0.5%	0	0.0%	9	2.5%	12	1.1%	3	1.1%	2	1.5%	5	1.0%	10	1.1%
合計	649	100.0%	44	100.0%	367	100.0%	1,060	100.0%	279	100.0%	137	100.0%	525	100.0%	941	100.0%

文献 1) の Table 5 より引用.

検診非受診 (両群合わせて 892 例) は, 検診を一度も受けなかった 35 例, 検診期間終了後発見 802 例, 検診期間内発見 55 例から成る.

非小細胞肺がん (両群合わせて 289 例) は, 腺扁平上皮 28 例, 肉腫様 6 例, 分類不能 55 例, 未分化型 1 例, 癌肉腫 1 例, 非小細胞 198 例から成る.

たり 572) であった. X 線群に比べた場合の CT 群における肺がん罹患リスク比は 1.13 (95% 信頼区間: 1.03~1.23) であった. 一方, 肺がん死亡数は, CT 群で 356 例 (10 万人年あたり 247), X 線群で 443 例 (10 万人年あたり 309) であった. X 線群に比べた場合の CT 群における肺がん死亡リスク比は 0.80 (95% 信頼区間: 0.73~

0.93) であった. また, 全死因死亡数は, CT 群で 1877 例, X 線群で 2,000 例であり, X 線群に比べた場合の CT 群における全死因死亡リスク比は 0.93 (95% 信頼区間: 0.86~0.99) であった.

#### 検診発見例生存率

論文には示されていないが, 学会における講演などで

検診発見例の5年生存率が両群別にグラフで示されている。詳細な数値は不明だが、CT群で約60%、X線群で約40%であった。我が国の成績よりも若干低めではあるが、対象者が喫煙者に限られていることを考えると（我が国の成績は非喫煙者を多く含む）、概ね同レベルの治療成績ではないかと想像される。

#### 4. 考察

##### 問題点

今回のNLST論文の成績から指摘できる点としては、CT群における要精検率が30%弱と極めて高いこと、両群ともT2におけるがん発見率がT1よりも高い点やCT群のT0における病期分布がT1やT2とあまり変わらない点など、通常起こり得ない不自然な傾向が観察されている点について、説明がなされていないことには、注意が必要である（T0とT1、T2についての論文が別途公表される予定）。また、精検・治療方法についての詳細な結果や、サブグループごと（例えば、現在喫煙者と過去喫煙者に分けた場合など）の効果評価などが報告されておらず、今後とも論文報告を注視する必要がある。ただし、サブグループ解析については、単純な群別の比較を細かく行うのではなく、Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) グループ（アメリカNCIがサポートしている数理モデルによる解析を行う研究グループ）にデータを渡して、数理モデルによる解析を依頼しているようである。

##### 国際肺癌学会の見解

一方、この報告を受けて、2011年7月に国際肺癌学会（International Association for the Study of Lung Cancer；IASLC）はらせんCT検診に関する声明を発表した（<http://iaslc.technet.com/policies/statement-on-ct-screening/>）。それによると、本研究は、低線量CTが肺がんの早期発見により有意な肺がん死亡減少を示した初めての例であり、世界中の肺がん臨床医や研究者に大きな機会を与えるものである。ただし、国レベルの検診プログラムとして実施するには、様々な情報が不足しており、現段階においては、研究としての検診に参加することを一般の人々には勧める、としている。

##### 我が国のRCT計画

我が国においても、1999年にCT検診の個人単位RCTの研究計画（50～64歳の男性喫煙者27,000人をCT群とX線群に分け、年1回の検診を3回提供した後、最大8年間追跡し、肺がん死亡率を比較する。研究費総額は8年間で24億円）を研究班（主任研究者：鈴木隆一郎）にて作成し、2000年森内閣発足時のミレニアムプロジェクトでの予算獲得を図ったが、結局実現には至らなかった。一方、アメリカでは、NLSTが2002年に開始され総

額約200億円を費やして、上記の成績を世界に発信する結果となった。2000年当時のCT検診に関する技術と経験は、我が国が世界をリードしていただけに、非常に大きなチャンスを逸したことになる。

##### 観察研究の結果

我が国でRCTの代わりに開始されたのが、第3次対がん総合戦略事業鈴木班（後に中山班）における、CT群とX線群の間で肺がん死亡率を比較する観察研究（コホート研究）である。1995年から2002年までに検診を受けたCT群47,000人、X線群84,000人を2008年まで追跡した結果、X線群に比べてCT群における肺がん死亡率は0.77倍（95%信頼区間：0.61～0.97）に減少したものの、全死因死亡率も0.84倍（95%信頼区間：0.78～0.89）と減少しており、健康な人が検診を受けるバイアスが除去できていないと考えられた。非喫煙者に限ると、肺がん死亡率は0.34倍（95%信頼区間：0.17～0.70）、全死因死亡率は0.81倍（95%信頼区間：0.72～0.90）となり、肺がん死亡率の減少が示唆された。また、喫煙者においても、繰り返しCT検診を受けた群に限ると、肺がん死亡率が特異的に減少する傾向がみられた。

##### 諸外国のRCT

NLSTの結果を受けて、ヨーロッパにおける比較的小規模なRCTが注目を集めている。<sup>10</sup> その中でも最大の試験が、オランダとベルギーで行われているNELSON studyであり、2015年に予定されている最終解析の結果が注目される。また、ヨーロッパの他のRCTについても複数の研究を統合した解析が、今後進められるものと考えられる。その一方で、観察研究の成績しかない我が国のデータは、相対的に重要度が低くなっている。

##### 第3次対がん佐川班

今後、喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米のRCTを中心に議論が進められると考えられるが、非喫煙者を対象とする低線量CTの有効性については、欧米にはデータが存在しない。非喫煙者については、過剰診断の可能性が高まることから、むしろ検診の対象とすべきではないとの議論もある。<sup>14</sup> 非喫煙者の肺がんは、アジア諸国で解決すべき問題であり、我が国発のデータを生み出す大きなチャンスでもある。幸い、第3次対がん鈴木・中山班における観察研究の結果は、非喫煙者における死亡率減少効果が、喫煙者を上回ることを示しており、長い検診間隔で大きな効果を期待できる。現在、第3次対がん佐川班で、小規模なRCTが既に進行中であるが、さらに規模を拡大して短期間で結果を提示できる体制づくりが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. National Lung Screening Trial Research Team, 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;365:395-409.
2. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
3. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
4. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84:25-32.
5. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20:911-920.
6. 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;122:15-20.
7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
8. 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;47:9-15.
9. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120:868-874.
10. Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer*. 2010;102:1681-1686.
11. 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;235:259-265.
12. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-961.
13. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258:243-253.
14. Peres J. Lung cancer screening: ready for prime time? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:89-91.