

# 肺がん検診ガイドライン2022

日本肺癌学会 肺がん検診委員会

## 【本文中に用いた略語】

DANTE:	Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology
DLSCT:	Danish Lung Cancer Screening Trial
GGN:	Ground-glass nodule
IASLC:	International Association for the Study of Lung Cancer
ITALUNG:	Italian Lung
LSS:	Lung Screening Study
LUSI:	German Lung Cancer Screening Intervention Trial
MILD:	Multicentric Italian Lung Detection
NELSON:	Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek
NLST:	National Lung Screening Trial
PLCO:	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (Cancer Screening Trial)
RR:	Relative Risk, Risk Ratio, Relative Rate
UKLS:	UK Lung Cancer Screening Trial

## 【はじめに】

本ガイドラインの前身となるものは、2010年11月26日に日本肺癌学会ホームページ上に上梓された「肺癌集団検診ガイドライン (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/249.pdf>)」である。その後、NLSTの結果の公表を受けて「NLSTの結果およびそれに関連したIASLC Statementに関する日本肺癌学会のコメント (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1025.pdf>)」、PLCOの結果の公表を受けて「米国PLCO研究における胸部X線による肺がん検診の死亡減少効果の解釈に関する見解 ([https://www.haigan.gr.jp/modules/important/index.php?content\\_id=30](https://www.haigan.gr.jp/modules/important/index.php?content_id=30))」、さらに「付記 (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/843.pdf>)」が上梓された。ここまでは新規エビデンスの質・量ともに、ガイドラインの大幅な書き換えが必要とは判断されなかったが、2020年にNELSONの結果が公表されたことから、ガイドラインの改訂を行うことが必要と判断され、まず、「NLSTおよびNELSONの結果に関する日本肺癌学会のコメント ([https://www.haigan.gr.jp/modules/lcscr/index.php?content\\_id=1](https://www.haigan.gr.jp/modules/lcscr/index.php?content_id=1))」を公表した上で、具体的なガイドラインの改訂作業に入った。

## 【本ガイドラインの位置づけ】

本ガイドラインの改訂にあたって、まず、本ガイドラインの位置づけに関して検討した。

「診療ガイドライン」と「検診ガイドライン」では、考え方や手法においての重要な相違点が2つ存在する。一つめの重要な相違点は「対象」である。「診療ガイドライン」は「病気や症状を持っている人＝病人」が対象であるのに対して、「検診ガイドライン」は「有病率の低い健常人」が対象である。「病人」はそれぞれ異なるのに対して「健常人」は一様である。「病人」はそれぞれ異なるのであるから、診療ガイドラインの内容は60-95%の患者にしか当てはまらず、残りの患者には適用できないし、また、すべきでないと考えられている。したがって「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものでも、ある特定の患者に実施することには、何の問題もない。

一方、「検診ガイドライン」は「健常人」が対象なので、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは、「一般的な健常人＝国民」に勧められない。「対策型検診（住民検診など）」は、「強制」でこそないが、「対象者に網羅的に受診を勧める検診」であり、「勧められないもの」であってはいけない。したがって、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは「対策型検診」としては実施してはいけない。このように、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものに対する立場が、「診療ガイドライン」では「行っても良い」のだが、「検診ガイドライン」では「対策型検診としては行ってはいけない」という、根本的な違いがある。

「診療ガイドライン」と「検診ガイドライン」のもう一つの重要な相違点は、研究の種類によるエビデンスの重みづけに関する相違である。「治療法におけるエビデンス」のほとんどは「第三相試験」と「第二相試験」である。「第二相試験」は「ケース・シリーズ」に過ぎず、エビデンスレベルは低い。一方「第三相試験」は「無作為化比較試験」であり、エビデンスレベルは高い。そのため「診療ガイドライン」においては「第三相試験の結果は信頼に足るが、それ以外は探索的でしかない」と考えられることがある。一方、「検診・予防」の領域においては、「症例対照研究・大規模コホート研究」の報告は相当数あり、それらによって「決定的な結果」が得られることもある。たとえば「タバコの有害性」はコホート研究で、「胃がん検診や子宮頸がん検診の有効性」は症例対照研究で明らかになったものである。本ガイドラインは「検診ガイドライン」として作成を進めることに決定した。

また、「ガイドライン」においては、「行政が作成するガイドライン」と「学会（などの職能団体）が作成するガイドライン」がある。前者の方がより厳しい基準での評価が行われることが多いが、本ガイドラインは「学会が作成するガイドライン」という位置づけで作成することに決定した。

## 【文献検索と文献採択】

### 1) 検討対象

本ガイドライン作成に当たっての「検討すべき対象」に関して討議を行い、本ガイドラインで検討する対象は「有効性」と「不利益」とすることになった。「有効性」に関しては「当該がんの死亡率減少」を、「不利益」に関しては「過剰診断」「偽陽性」を対象として検索を行うことに決定した。

「QOL」「リソース」「プリファレンス」「コスト」などについては本ガイドラインでの検討すべき対

象とはしないことに決定した。

## 2) 検索方法と検索結果

改訂前のガイドラインにより2009年9月までに公表された主要な論文は網羅されていたため、今回の論文検索では2009年1月～2021年3月に公表された論文に関して、「PubMed」および「医学中央雑誌」での検索を行った。「PubMed」検索に際しては、日本肺癌学会から委託した企業により検索を行い、検索式も当該企業と調整しつつ決定した。「医学中央雑誌」での「過剰診断」と「偽陽性」の検索では抽出された論文がきわめて少なかったため、検索期間を全年代に広げて検索した。最終的な検索式・検索日を図1に示した。PubMedでは、「死亡率減少」187篇、「過剰診断」64篇、「偽陽性」114篇、医学中央雑誌では、「死亡率減少」30篇、「過剰診断」7篇、「偽陽性」18篇が抽出された。

## 3) 文献採択方法

文献の採択に当たっては、おおむね以下の方針に従った。

- ① 「系統的レビュー」「メタアナリシス」以外の「総説」は、特に重要なもの以外は除外する。
- ② 「死亡率減少効果」については、エビデンスレベルの低いものを拾っても意味が無いので、「系統的レビュー」「無作為化比較試験」「コホート研究」「症例対照研究」以外の研究は、特に重要なもの以外は除外する。
- ③ 内容は胸部CTと胸部X線に限る。症例報告は除外する。PET/CTやMRIのみを論じたものは除外する。
- ④ 論文の査読は委員2名1組で分担する。そのほかに「第3査読用」の委員を用意する。
- ⑤ 最初に「タイトル」を読んで、2名とも除外なら「除外」、2名とも除外しなければ「除外せず」、2名の判断が異なっていた場合には第3査読に回して多数決で決定する。
- ⑥ タイトルで「除外せず」となったものの「抄録」を読み、「除外・除外せず」を決定する。2名の判断が異なっていた場合には第3査読に回して多数決で決定する。
- ⑦ 抄録で「除外せず」となったものの論文全文を読み、「除外・除外せず」を決定する。2名の判断が異なっていた場合には第3査読に回して多数決で決定する。
- ⑧ 論文全文で「除外せず」の場合には、定められた書式に基づき「論文サマリー」を記載する。

採択作業の結果を図2に示した。論文サマリーの作成後に、論文内容の更なる吟味を加え、委員全員での議論の中で内容に問題のある論文の削除、および最新の報告も含めたハンドサーチによる論文の追加を行った。最終的な推奨の決定と本文の作成を行った。

### 【推奨の分類と決定方法】

推奨の分類はおおむね前回ガイドラインに準じたが、前回「B」とした推奨は「A」との相違が明確で

はないため、「A」に統一した。

エビデンスを整理した後、委員全員で内容を検討し、利益である「肺癌死亡率減少」と不利益である「過剰診断」「偽陽性」を比較し、総合的に見て利益が不利益を十分に上回ると判断した場合「A」と、不利益が利益を十分に上回ると判断した場合「D」と、利益と不利益が拮抗する場合「C」と、エビデンスが不十分で評価ができない場合「I」と決定した。

## 【エビデンス】

### 1) 肺癌死亡率減少

#### ① 低線量 CT

無症状の健常人に肺がん検診としてCT検査を行う場合には、可能な限り被ばくを低減しなければならない。低線量CTとは、「一般診療で使用されるCTに比して、被ばく線量を減らして撮像するCT」のことである。以前は画質の劣化が問題となったが、近年の多くの研究により、被ばく線量と画質のトレードオフの問題はほぼ解決されているので、低線量CTであっても肺がん検診の目的を十分に達成可能である。肺がん検診における「低線量」の具体的な定義は、「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、この基準に則った低線量CT撮像を行う必要がある。

本ガイドラインの前身である「肺癌集団検診ガイドライン（Webページ：前出）」での「低線量CT検診の推奨」は「死亡率減少効果を示す証拠が不十分であるので、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」であった。その後、米国と欧州から、複数の低線量CT検診の無作為化比較試験の結果が相次いで報告されている（表1）<sup>1-13)</sup>。これらはいずれも重喫煙者を対象としたものである。このうち、米国で行われたNLSTは、低線量CTと胸部X線の比較を行っており、それ以外の欧州で行われた無作為化比較試験は、低線量CTと無検診あるいはusual careの比較を行っているという対照群設定の違いがある。

NLSTでは、2002年から2004年にかけて患者登録が行われ、2009年末までの追跡をもとに、有効性に関する最初の報告<sup>1)</sup>が2011年に、続報が2013年<sup>2)</sup>と、2019年<sup>3)</sup>に公表されている。最初の報告によると<sup>1)</sup>、この研究の対象者は、55歳から74歳の男女で、喫煙歴が少なくとも30 pack-years、かつ、禁煙している場合は過去15年以内までが適格とされた。53,454名の登録者のうち、26,722名が低線量CT群に、26,732名が胸部X線群に割り付けられた。低線量CTは年に1回3年連続施行、胸部X線は年に1回3年連続施行された。この報告の時点では追跡期間の中央値は6.5年、胸部X線群に割り振られた者のうち研究外でCTを撮影した者の割合は4.3%であった。低線量CT群における発見肺癌数は、検診陽性が649、陰性が44、検診期間外診断が367であった。一方、胸部X線群における発見肺癌数は、同様に、279、137、525であった。肺癌死亡は、低線量CT群で356(対1,000人年2.47)、胸部X線群で443(同様に3.09)であった。低線量CT群における肺癌死亡率減少率は20.0%(95%CI:6.8-26.7, p=0.004)と、有意な肺癌死亡率減少効果を認めた。

2013年にNLSTの層別化因子に関する報告が行われており<sup>2)</sup>、これには、最初の報告から約1年更新された予後データが使用されている。この中で、研究全体としての低線量CT群の肺癌死亡riskratio(RR)

は 0.84 (95%CI:0.75-0.95) と報告されている。1,000 人年あたりの肺癌死亡では、低線量 CT 群で 2.80、胸部 X 線群で 3.22 であった。層別化因子では、性別、喫煙歴では有意差を認めなかった一方、組織型では、ICD-O-3 分類による細気管支肺胞上皮癌（浸潤癌を含むなど WHO 第 3 版分類とは異なる）を除く腺癌の肺癌死亡 RR が 0.75 (95%CI:0.60-0.94) であった。

2019 年には、NLST の長期予後に基づく報告が行われている<sup>3)</sup>。死亡率についての追跡期間中央値は 12.3 年。肺癌死亡数が、低線量 CT 群で 1,147、胸部 X 線群で 1,236 であった。肺癌死亡 RR は 0.92 (95%CI:0.85-1.00) で、追跡期間延長による希釈効果補正を行って 0.89 (95%CI:0.80-0.997) であった。低線量 CT 群の肺癌死亡率減少効果は、追跡期間が延びるとともに小さくなっているが、無検診での追跡期間中に発症する肺癌が増加することにより、低線量 CT の効果が薄まるためと考察されている (dilution effect)。

欧州で行われた NELSON の結果が 2020 年に報告されている<sup>4)</sup>。この研究の対象は、50 歳から 74 歳までの男（主解析）女（サブ解析）で、喫煙歴が 1 日 15 本以上を 25 年間以上または 1 日 10 本以上を 30 年間以上が適格である。主解析の男性では、無作為化により低線量 CT 群に 6,583 名、胸部 X 線群に 6,612 名割り付けられている。低線量 CT 群はベースライン、1 年後、3 年後、5.5 年後に撮影が行われ、対照群は無検診である。観察期間は、最短でも 10 年間となっている。肺癌発生率は低線量 CT 群で 1,000 人年あたり 5.58、対照群で 4.91。スクリーニングで発見された肺癌のうち Stage I は 58.6%、対照群では Stage I は 13.5%。10 年時点での肺癌死亡率はそれぞれ 1,000 人年あたり 2.50、3.30 で、対照群と比較した肺癌死亡 RR は 0.76 (95%CI:0.61-0.94, p=0.01)。全死亡は肺癌死亡 RR 1.01 (95%CI:0.92-1.11) であった。サブ解析の女性では、対照群と比較した肺癌死亡 RR は 10 年で 0.67 (95%CI:0.38-1.14)、9 年で 0.52 (95%CI:0.28-0.94) であった。

欧州では NELSON の他に、5,000 名に満たない小規模の無作為化比較試験が複数報告されている。報告順に、DLCST、MILD、DANTE、ITALUNG、LUSI、UKLS である。

DLCST はデンマークで行われた<sup>5,6)</sup>。この研究では、50-70 歳の男女、喫煙歴 20 pack-years 以上（禁煙から 10 年以内まで）を対象とした。2004 年から 2006 年に 4,104 名が登録され、低線量 CT 群に 2,052 名、対照群に 2,052 名割り付けられた。低線量 CT 群は年 1 回の低線量 CT を 5 年連続行われ、対照群は無検診である。2012 年の報告では、2010 年までの追跡調査の結果をもとに、肺癌死亡数の算定が行われ、低線量 CT 群で 15、対照群で 11 と差を認めなかった (p=0.428, log-rank テスト)。全例の最終検診終了後 5 年経過したデータに基づく結果が、2016 年に報告されている<sup>5)</sup>。それによると、1,000 人年あたりの肺癌死亡数は、低線量 CT 群で 2.0、対照群で 1.9、肺癌死亡 HR が 1.03 (95%CI:0.66-1.6, p=0.888) と死亡率の差を認めなかった。

MILD の最初の報告は 2012 年になされている<sup>7)</sup>。対象は 49 歳以上の男女で、喫煙歴が 20 pack-years 以上の者である。当初の計画では、両群に禁煙指導を行った上で、年齢と喫煙期間を層別化因子として、初めに対照群と低線量 CT 群の無作為化を行い、低線量 CT 群について経年低線量 CT 群と隔年低線量 CT 群に再度無作為化を行う予定だったが、実際には、研究の初期には経年低線量 CT 群と隔年低線量 CT 群

との無作為化比較試験として開始され、しばらく後に対照群を含めた 3 群の比較に変更された。そのため、対照群数が経年低線量 CT 群と隔年低線量 CT 群の和に合致していない。3 群での比較としては、群間の無作為性が保たれていない点で重大な問題がある。登録数は、経年低線量 CT 群が 1,190 名、隔年低線量 CT 群が 1,186 名、対照群が 1,723 名であった。5 年間の追跡期間で、1,000 人年あたりの肺癌死亡数は、経年低線量 CT 群が 2.160、隔年低線量 CT 群が 1.088、対照群が 1.085 であった。2 つの低線量 CT 群の合計と対照群を比較して肺癌死亡の HR は 1.52 (95%CI:0.63-3.65) であった。本研究では、2019 年に低線量 CT 群 (経年+隔年) と対照群を比較した報告<sup>8)</sup>と経年低線量 CT 群と隔年低線量 CT 群を比較した報告<sup>9)</sup>が相次いで発表されている。低線量 CT 群と対照群の比較では、CT 撮影期間の中央値が 6.2 年で、生存者の 93.5%が 9 年、71%が 10 年追跡調査されていた。1,000 人年あたりの肺癌死亡率が低線量 CT 群 1.733、対照群 2.468、肺癌死亡 HR は 0.61 (95%CI:0.39-0.95, p=0.02) と、有意差を認める結果であったが、前述したように、無作為性が保たれていない結果であることは留意する必要がある。一方、経年低線量 CT 群と隔年低線量 CT 群の比較では、1,000 人年あたりの肺癌死亡は、経年群で 1.65、隔年群で 1.82 と有意差を認めなかった。経年低線量 CT 群をリファレンスとした隔年低線量 CT 群の肺癌死亡 HR は 1.10 (95%CI:0.59-2.05) であった。

DANTE はイタリアで行われ、2015 年に結果が報告されている<sup>10)</sup>。60-74 歳の男性、喫煙歴 20 pack-years 以上が対象とされた。低線量 CT 群は年 1 回を 5 年間行い、対照群は初年度のみ胸部 X 線と喀痰細胞診を行い、以降無検診である。2001 年から 2006 年にかけて、低線量 CT 群 1,264 名、対照群 1,186 名の登録がなされた。2013 年 5 月までの追跡で、平均観察期間は 8.35 年であった。結果、1,000 人年あたりの肺癌死亡は、低線量 CT 群 5.43、対照群 5.44 であった。肺癌死亡 HR は 0.993 (95%CI:0.688-1.433) で、死亡率の差は認めなかった。

ITALUNG もイタリアで行われたが、DANTE とは地域・研究主体が異なる。2017 年に論文が発表されている<sup>11)</sup>。55-69 歳の男女、20 pack-years 以上 (禁煙している場合は禁煙から 10 年以内) が対象とされた。低線量 CT 群は、年 1 回を 4 年間行い、対照群は usual care である。2004 年から 2006 年にかけて参加者を募集し、低線量 CT 群 1,613 名、対照群 1,593 名の登録が行われた。観察期間中央値 8.5 年で、結果、1,000 人年あたりの肺癌死亡は、低線量 CT 群 2.93、対照群 4.21 であった。肺癌死亡 RR は 0.70 (95%CI:0.47-1.03, p=0.07) で、低線量 CT 検診により死亡率減少傾向がみられたが有意ではなかった。

LUSI はドイツで行われた試験で、2019 年にオンラインで結果が公表された<sup>12)</sup>。50-69 歳の男女で、喫煙歴 15 本×25 年あるいは 10 本×30 年以上 (禁煙している場合は禁煙から 10 年以内) を満たす者が対象とされた。低線量 CT 群は、年 1 回を 5 年間行い、対照群は無検診である。2007 年から 2011 年にかけて参加者を募集し、低線量 CT 群 2,029 名、対照群 2,023 名の登録が行われた。平均観察期間 8.8 年で、肺癌死亡 HR は 0.74 (95%CI:0.46-1.19, p=0.21) であった。

UKLS は英国で行われた試験で、2021 年に結果が報告されている<sup>13)</sup>。50-75 歳の男女で、Liverpool Lung Project risk model (LLPv2) で今後 5 年以内に肺癌を発症するリスクが 4.5%以上に該当する者が対象とされた。低線量 CT 群 2,028 名、対照群 2,027 名の登録が行われた。登録したほぼ全員が喫煙者で、喫煙

歴 20 年以上が 9 割以上を占めていた。低線量 CT 群は低線量 CT を初年度に 1 回施行され、対照群は無検診であった。追跡期間中央値 7.3 年、肺癌死亡 RR は 0.65 (95%CI:0.41-1.02, p=0.062) で、有意差は認めなかった。

以上、欧州で行われた無作為化比較試験では、NELSON と MILD の長期観察で有意差を認めたが、それ以外はいずれも低線量 CT 検診による有意な肺癌死亡率減少効果は示されていない。MILD は、対照群が後から追加されている変則的なデザインで無作為化が崩れており、他の無作為化比較試験と同等に扱ってよいかどうかは議論の余地があると考えられる。

これまで行われた無作為化比較試験について、直近の NELSON 試験まで含めたメタアナリシスは UKLS も含めると 3 つ<sup>13-15)</sup>、系統的レビューは 1 つ<sup>16)</sup> 報告されている (表 2)。

Huang らは、DLCST、MILD、DANTE、ITALUNG、LUSI、LSS、NLST、NELSON の他に、中国で行われた研究 1 つを加えた 9 つの研究を用いて系統的レビューとメタアナリシスを行っている<sup>14)</sup>。NELSON については、本報告の前に世界肺癌学会で発表された抄録のデータが用いられている。研究の質は、DANTE と MILD については低いと評価している。メタアナリシスでは、肺癌死亡の RR は 0.83 (95%CI:0.76-0.90)、全死亡の RR は 0.95 (95%CI:0.90-1.00) であった。どれか一つの研究を除外した場合の RR を算出しても、肺癌死亡の RR が有意であることは変わらなかった。サブグループ解析では、対照群が無検診の場合の肺癌死亡 RR は 0.78 (95%CI:0.68-0.89) で研究間の heterogeneity は小さかったのに対し、胸部 X 線の場合 (NLST と LSS) の肺癌死亡 RR は 0.94 (95%CI:0.68-1.29) であるが研究間の heterogeneity が大きかった。

Sadate らは、DANTE、DLCST、ITALUNG、MILD、LUSI、NLST、NELSON の 7 つの研究を対象に、系統的レビューとメタアナリシスを行っている<sup>15)</sup>。NELSON については、2020 年の報告を使用している。文献の質の評価は CONSORT に従って行い、いずれの研究も許容できるとしている。肺癌死亡 RR は 0.83 (95%CI:0.76-0.91)、全死亡 RR は 0.96 (95%CI:0.92-1.00) であった。一例の肺癌死亡を減らすために必要なスクリーニング数 (NNS: Number to needed screening) は 294 であった。Funnel plot を行い、publication bias は認められなかったとしている。

UKLS は、自らの研究の報告論文で、9 つの研究を対象としたメタアナリシスも行っている<sup>13)</sup>。対象は、DANTE、DLCST、ITALUNG、LSS、MILD、LUSI、NLST、NELSON、UKLS である。NLST は 2019 年の報告、NELSON は 2020 年の報告を使用している。肺癌死亡 RR は 0.84 (95%CI:0.76-0.92) で、有意な heterogeneity は認められなかった (p=0.31, I<sup>2</sup>=14.2%)。同様に、全死亡 RR は 0.97 (95%CI:0.94-1.00) で、有意な heterogeneity は認められなかった (p=0.61, I<sup>2</sup>=0.0%)。

US preventive services task force による系統的レビュー<sup>16)</sup>によれば、肺癌死亡に関して、NLST、DLCST、DANTE、ITALUNG、LSS、LUSI、NELSON の 7 つの研究が評価に値するとされ、研究の質では NLST のみ good に相当し、他は fair と評価されている。肺癌死亡に関する低線量 CT 検診の benefit を評価するのに適切な検出力をもってデザインされているのは NLST と NELSON の 2 試験であり、この 2 つの研究については、有意な肺癌死亡率減少効果を示したとして本文で記述されているが、他の研究は、詳細なデー

タが不足しているとして RR の図示にのみとどめている。

非喫煙者あるいは軽喫煙者に関しては、現状では判断の材料となる無作為化比較試験の報告はない。現在、本邦において、これらを対象とした無作為化比較試験が、AMED 研究として行われている。この研究の成果が待たれる。

無作為化比較試験以外に、コホート研究が 2 つ報告されている (表 3)<sup>17,18)</sup>。一つは本邦で、もう一つは米国で行われたものである。Nawa らは、日立市住民を対象に行ったコホート研究の結果を 2019 年に報告している<sup>17)</sup>。対象は、50-74 歳の男女で、喫煙状況は問わない。低線量 CT 検診群は 1998-2006 年の間に初回低線量 CT を受けた者で、胸部 X 線群は 2001-2006 年の間に少なくとも一度胸部 X 線を受けた者でかつこの間に胸部低線量 CT 検診を受けていない者である。低線量 CT 群 17,935 名、胸部 X 線群 15,548 名について 2012 年末まで観察した。胸部 X 線と比較した低線量 CT の肺癌死亡 HR は 0.49 (95%CI:0.34-0.70)、全死亡 HR 0.57 (95%CI:0.52-0.62) であった。全死亡の低下には Self-selection Bias が大きく影響しているので、肺癌死亡の低下にも同様な影響が存在すると考えられる。

一方、Henschke らは、コホートを用いて、低線量 CT 群の無検診に対する標準化死亡比 (SMR) を求め、2013 年に報告している<sup>18)</sup>。ニューヨーク州 (NYS) で 55-84 歳男女の重喫煙者に対し低線量 CT を施行し、この低線量 CT 群 7,995 名と、全米にまたがる別な 2 つのコホート (CPS-II と CARET) からの低線量 CT 群と同様の背景をもつ無検診群 (307,992 名+6,878 名) を対照にした。NYS の肺癌死亡に基づいた SMR は、CPS-II と比較すると 0.64 (95%CI:0.49-0.82)、CARET と比較すると 0.36 (95%CI:0.24-0.52) であった。問題点としては、対照とした 2 つのコホートは、NYS コホートに比べ年代が 10 年ほど古いなどの差異があることであった。

以上のように、重喫煙者に関しては、異なる地域で行われた 2 つの大規模な無作為化比較試験によって、低線量 CT 検診群は対照群に対して有意な肺癌死亡率減少効果を示している。一方、NLST と NELSON 以外の小規模の無作為化比較試験も含め、CT 検診対照群の設定、検診の対象となる年齢、性別、喫煙歴、低線量 CT 検診の施行間隔など、研究ごとに多くの差異がある。これらの試験を含めたメタアナリシスでは、肺癌死亡率の減少効果自体は示されており、独立して行われた 2 つのメタアナリシスにおける heterogeneity の検討では問題となるレベルの heterogeneity は検出されていない。US preventive services task force の系統的レビューは、メタアナリシスは行わずにこれまでの研究を総括する形式をとっているが、低線量 CT 検診の肺癌死亡率減少効果を認める立場を示している。本邦においては重喫煙者を対象とした無作為化比較試験は実施されていないが、上述のような複数の国で行われた無作為化比較試験およびメタアナリシスの結果から、重喫煙者に対する低線量 CT 検診は、我が国においても有効である可能性が高いと考えられる。一方、非喫煙者・軽喫煙者に対する死亡率減少効果の証拠は十分ではなかった。



対象の性別は、NLST が男女としており、NELSON のサブ解析でも、有意差はないものの女性での有効性が示唆される結果であったこと、またメタアナリシスでも女性が男性より RR が低い結果が示されていることなどから、男女とするのが妥当であると考えられる。年齢については、NLST では 55-74 歳となっているのに対し、NELSON では 50-74 歳と差異がある。NELSON では、試験参加者の 4 分の 1 以上を 50-54 歳が占めており、また、年齢別のサブ解析では、50-54 歳の年齢階級について、1,000 人年あたりの肺癌死亡が検診群 1.59、対照群 1.86、肺癌死亡 RR が 0.85(95%CI:0.48-1.50)となっている。ほかの年齢階級と比較しても、この階級を積極的に除外すべき結果とは考え難い。

喫煙歴は、NLST と NELSON で全く同一ではないが、pack-years でみると 30 pack-years 以上を対象としている点は共通している。一方、小規模な試験では 20 pack-years 以上としているものも複数あるが、有意な有効性は示されておらず、NELSON においても喫煙歴別の肺癌死亡 RR に関するサブ解析は行われていないため、30 pack-years 未満に関するエビデンスは十分でないと考えられ、現時点では 30 pack-years 以上を対象とするのが妥当と考えられた。ここまでの、対象は、50 歳以上の男女で喫煙指数 600 以上ということになり、現行肺がん検診で高危険群と定義している集団に一致する。

次に、撮影間隔は、NLST と NELSON は最初の 2 回のスクリーニングの間隔は 1 年であり共通している。NLST は 3 回目の受診間隔が 2 回目検診の 1 年後であるのに対し、NELSON は 2 年後、4 回目はそのさらに 2.5 年後（初回検診から 5.5 年後）となる。一方、小規模な研究では、UKLS が単回低線量 CT を採用しているのを除けば、ほとんどが 3 回以上の経年検診のデザインである。3 回以降の低線量 CT を 1 年間隔とするか隔年あるいは 2.5 年などとするべきかは、現時点では明確な根拠がない。ただし、長期的な観点で見ると、NLST では 3 回の低線量 CT 検診のあと 12.5 年まで長期経過観察した際に肺癌死亡率減少効果が有意水準ギリギリとなるが、NELSON 試験では、無作為化から 10 年経過するまで、低線量 CT 検診群と対照群の肺癌死亡数の差が拡大する傾向が続いており、より長期に検診を行うデザインが影響している可能性はある。長期の低線量 CT 検診の効果も、今後検討する余地のある課題であると考えられる。

## ② 低線量 CT 以外

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

本ガイドラインの前身である「肺癌集団検診ガイドライン (Web ページ: 前出)」での「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の推奨」は「死亡率減少効果を示す相応の証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される」であった。今回検索した中で、本法に関して採用すべきと判断された研究は 3 篇あった (表 4)<sup>19-21)</sup>。一つは、2011 年に結果が報告された、PLCO として知られる無作為化比較試験である<sup>19)</sup>。本研究は米国で行われたもので、55-74 歳の男女を、年 1 回の胸部 X 線検診 3 または 4 年間と無検診に無作為化割り付けするデザインである。1993-2001 年にかけて、胸部 X 線群 77,445 名、無検診群 77,456 名が登録され、参加者の喫煙歴は、非喫煙者 45%、重喫煙者 (既喫煙) 42%、重喫煙者 (現喫煙) 10%であった。13 年の追跡または 2009 年末の早い方までの追跡データを用いて解析が行

われた。その結果、胸部 X 線群の無検診群に対する肺癌死亡 RR は 0.99 (95%CI:0.87-1.22) と差を認めなかった。PLCO については、その解釈において議論がある。累積死亡率において、参加者の登録後 7 年目までは胸部 X 線群の死亡率が低く、その後に胸部 X 線群の死亡率が上昇してきて、最終結果では差がなくなっている。検診は最初の 3 年または 4 年のみ行われており、lead-time がそれほど長くない肺癌において 13 年間無検診で経過観察を行った後の死亡率を比較することは、いわゆる「dilution effect<sup>3)</sup>」が大きく影響するため、本邦で年に 1 回継続的に行われている検診の有効性の判断材料としては不適切である可能性が高い。したがって、本論文の結論をもって 2006 年作成ガイドラインの推奨についての変更を行うべきではないと判断した。

Doria-Rose らは、1970 年代に行われた Johns Hopkins Lung Project と Memorial Sloan-Kettering Lung Study による高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診を併用する 2 つの無作為化比較試験を統合解析し、2009 年に結果を報告している<sup>20)</sup>。これら 2 つの試験は、胸部 X 線群と、胸部 X 線に喀痰細胞診を併用した群の比較を行ったものであるが、今回の統合解析では、胸部 X 線群 10,232 名と胸部 X 線＋喀痰細胞診群 10,194 名について解析している。その結果、肺癌死亡 RR は 0.88(95%CI:0.74-1.05) で有意差を認めなかった。また、50 pack-years 以上の者では、肺癌死亡 RR が 0.81(95%CI:0.67-1.00) であった。著者らは、喀痰細胞診検診に少ないながら利益がある可能性を示唆したが、本論文単独で明確な結論を得られたとは言えず、2006 年作成のガイドラインの解釈を変える結果ではないと考えられる。

イタリアのヴァレーゼで行われたコホート研究が、Dominioni らによって 2010 年に報告されている<sup>21)</sup>。対象は、登録時 45-75 歳の男女で、喫煙歴が 10 pack-years 以上の者である。検診群は年に 1 回の胸部 X 線を 4 年間受診、対照群は無検診で、検診受診の有無は自己選択で決定された。追跡期間は 9.5 年で、対照群に対する検診群の肺癌死亡率比 (MRR) は 1.40 (95%CI:1.03-1.19, p=0.031) と検診群で肺癌死亡が多い結果であったが、検診受診は自己選択によるものだったことから、検診群は対照群に比較して、有意に年齢が低く、現喫煙が多く、喫煙指数が大きく、肺癌の家族歴のあるものが多かった。肺癌死亡が検診群に多かったのは、これら受診者背景の偏りも大きく影響していると考えられる。

以上のように、現行の肺がん検診の推奨を変更すべきと考えられる新たなエビデンスはないため、2006 年作成のガイドラインの推奨を継続する。

## 2) 過剰診断

肺がん検診は、肺癌による死亡を防ぐことを目的に、肺癌を早期発見し、有効な治療に結びつけるために行われる。これには、肺癌は時間がたつと進行し、肺癌によって死亡するという前提がおかれている。ところが、中には検診で発見されなくても致死的でない肺癌も一定の割合で存在する。つまり、進行した肺癌によって死亡する前に、他の原因で死亡するような場合である。

肺がん検診における過剰診断とは、直接死亡につながらない早期の肺癌が発見されることをいう。対象となる病変が、進行の非常に遅い肺癌やきわめて早期の肺癌の場合、また、検診を受ける人が高齢者であ

ったり、ほかの重篤な疾患に罹患していたりする場合に、過剰診断が発生しやすい。死亡につながらない肺癌に対して精密検査や手術を含む治療が行われると、肺癌死亡の低下に全く寄与しないだけでなく、検診を受ける人に不要な侵襲や治療合併症のリスクを負わせ、不要な心理的、経済的負担も強いることになる。したがって、過剰診断は検診の不利益の一つとされている。

しかし、発見した肺癌が死亡につながらないものかどうかを容易に区別する方法はなく、過剰診断の多寡を評価する標準化された方法は定まっていない。Patz らは、低線量 CT 検診の無作為化比較試験 NLST のデータをもとに、過剰診断割合を以下の二つの計算方法で求めている<sup>22)</sup>。一つは「検診群の肺癌罹患数－対照群の肺癌罹患数」（つまり超過肺癌罹患数：検診群において対照群より多く肺癌に罹患した数）を「検診群の検診発見肺癌数」で除す方法（Ps）。もう一つは同じ分子を「検診群の全肺癌罹患数」で除す方法（PA）である。PA は Ps に比べて分母が大きいため低い値となる。また、観察期間を長くすると、検診群の肺癌罹患数はその分だけ増加するため、PA は低下していく。さらに、観察期間を長くすることにより lead-time の長い肺癌が診断されるようになる場合には、対照群の罹患数が増えることで分子の超過肺癌罹患数が減少する可能性があり、そのような場合には Ps、PA はいずれも低下する。このように、観察期間を変えただけで、過剰診断割合の数値が大きく変動することには留意する必要がある。

今回採用された主要な研究の結果に関して、前述の方法にならって Ps、PA を算出したものを表 5 に示す。

2009 年 1 月以降に公表された胸部 X 線による肺がん検診の大規模無作為化比較試験 PLCO<sup>19)</sup>では、Ps は 24.75%、PA は 4.48% と計算された。参考までに 2009 年以前に公表された Mayo Lung Project<sup>23, 24)</sup>では、Ps が 34.58%（研究外 X 線発見を「検診発見」に含まない解析では 51.11%）、PA が 22.33% と PLCO より高く算出された。この理由として、対象者が少ないためのばらつき、介入期間や観察期間が短いことなどが影響した可能性も考えられる。

低線量 CT による肺がん検診の過剰診断割合については、Usman Ali らの系統的レビュー<sup>25)</sup>では 10.99～25.83%、Jonas らのもの<sup>16)</sup>では 0～67.2% と報告された。代表的な個々の無作為化比較試験について検討すると、低線量 CT と無検診を比較した DANTE<sup>10)</sup>で Ps が 48.48%、PA が 30.76%、DLCST<sup>26)</sup>で Ps が 67.18%、PA が 44.79% と比較的高い割合で算出されたのに対し、ITALUNG<sup>11)</sup>では検診群より対照群の肺癌罹患数が多かったため、Ps、PA いずれも過剰診断はないと判断された。NELSON<sup>4)</sup>でも低線量 CT と無検診を比較したが、Ps は 19.7%、PA は 11.6% と算出された。低線量 CT と胸部 X 線を比較した NLST では観察期間 6.5 年で全肺癌の Ps は 18.5%、PA は 11.0% と算出された<sup>22)</sup>。

本邦をはじめとするアジア人の非喫煙者には、欧米人に比して CT 画像上 pure GGN や part-solid GGN を呈する肺癌が多いことが知られている。これらは増大速度が緩徐なものが多く、過剰診断となる肺癌が多い可能性が危惧されている。発見肺癌中の GGN を有する肺癌の割合が上昇すると、過剰診断割合は表 5 に示した値より高くなる可能性がある。本邦からはいまだ低線量 CT の大規模無作為化比較試験の報告はなく、CT 検診の過剰診断割合は不明であるが、アジア地域での CT 検診を対象とした Gao らの地域相関研究では、任意型 CT 検診の導入により台湾女性における肺癌の過剰診断割合が上昇したことが報告さ

れた<sup>27)</sup>。すなわち、CT 検診の導入後、台湾女性（喫煙率 5%以下）の 0-I 期肺癌の罹患率は 6 倍となり、全肺癌の 5 年生存率は 18%から 40%に急上昇したが、II-IV 期肺癌の罹患率は全く減少せず、肺癌死亡率も低下しなかった。これらの結果の解析により、CT 検診の導入により台湾女性の肺癌のうち 7,000 例から 12,000 例が過剰診断であると推定された。台湾女性の全肺癌 57,898 例のうち CT 検診で発見されたものが何例かは明らかにされていないが、台湾の CT 検診は任意型で大部分は有料であることから、CT 検診発見例が全肺癌の大半を占めるとは考えにくい。仮に全肺癌の半分が CT 検診で発見されたとしても過剰診断割合は 24%~41%となり、全肺癌の 1/4 が CT 検診で発見されたとすれば過剰診断割合はその倍（48%~82%）となる。これは無視できる値ではない。

適正な過剰診断の割合を推定することや、モダリティを超えて比較することは困難であるが、肺がん検診には、欧米人の重喫煙者であってもおおむね 10~40%程度の過剰診断が含まれることを忘れてはならない。日本を含むアジア人や非喫煙者においては、CT 検診の実施方法によっては、それよりも遥かに多い過剰診断が含まれてくる可能性がある。癌が無症状である間に発見し、早期に治療して、癌で死なないために行われるがん検診であるが、過剰診断割合が高いほど、死亡につながらない癌に対する一連の検査や治療が行われ、付随する有害事象や経済的負担、心理的負担が発生し、検診受検者が不利益を被る割合が増加する。過剰診断による不利益を減ずるために、要精密検査とする基準の適正化や検診受診者の対象制限（対象年齢や喫煙指数の設定）などに関して十分に検討し、それらの基準から逸脱する検診が行われないようにすることが必要である。

### 3) 偽陽性

偽陽性は、スクリーニングで陽性と判定され、その後に（複数回受診の場合は、次回検診までに）、例えば CT による精密検査や生検などが施行されたが、肺癌の診断に至らなかったものと定義される。偽陽性率の正確な定義は「偽陽性数/疾患なし数」だが、論文によっては「偽陽性数/全数」を挙げているものもあるものの、有病率が低いがん検診のような検査においては大きな影響はないと考えられる。偽陽性率は、研究のデザインによって大きく結果が異なり、結節の大きさの閾値（例えば、径が 4mm, 5mm, 6mm か）や、体積倍加時間の使用、結節の性状（充実型、部分充実型、すりガラス型）などの陽性結節の定義に依存するので、結果の解釈には注意が必要である。

胸部 X 線検査に関する偽陽性については、2つの無作為化比較試験<sup>1,28)</sup>と 1つのコホート研究<sup>29)</sup>をまとめた系統的レビュー<sup>25)</sup>が報告されている。複数回のスクリーニングが施行された 33,199 名の参加者のうち、2,098 名に少なくとも 1 回の偽陽性（中央値 6.50%、範囲 3.40-13.67%）が認められた。最も大規模な無作為化比較試験である NLST<sup>1)</sup>では、偽陽性率は、初回 8.6%、1年後 5.9%、2年後 4.7%であった。

低線量 CT 検診の研究では、偽陽性に関して 2つの系統的レビュー<sup>16,25)</sup>が報告されている（表 6）。Usman Ali らの報告<sup>25)</sup>は、単回検診と複数回検診に分けて偽陽性の頻度を検討している。単回検診では、30,536 名の参加者のうち、7,619 名に偽陽性（中央値 25.53%、範囲 7.90-26.23%）が認められた。複数回検診では、43,943 名の参加者のうち、8,469 名に少なくとも 1 回の偽陽性（中央値 23.28%、範囲 0.64-69.0%）

が認められた。Jonasらの報告<sup>16)</sup>は、27の研究をまとめた大規模な系統的レビューである。初回の検診では、7.9-49.3%、2回目以降の検診では、0.6-28.6%の偽陽性率であった。前述したように、偽陽性率は、陽性結節の定義に左右され、かなり幅が認められる。

低線量CT検診の研究のなかで、無作為化比較試験の結果を表7に示した<sup>1, 4, 6, 10, 28, 30-36)</sup>。NLST<sup>1)</sup>では、偽陽性率は、初回 26.3%、1年後 27.2%、2年後 15.9%であった。NLSTの附随研究として、年齢によるサブグループ解析<sup>34)</sup>があるが、偽陽性率は、65歳未満で22.0%、65歳以上で27.7%であり。統計学的に有意差がみられた。また、陽性結節の定義としてLung-RADSを用いて後方視的に再評価を行った附随研究<sup>37)</sup>では、偽陽性率が、初回の検診で12.8%、2回目以降の検診で5.3%に低下がみられた。NELSON<sup>4)</sup>では、positive群 + indeterminate群を陽性と判断した場合、偽陽性率は、初回 21.3%、1年後 6.7%、3年後 8.0%、5.5年後 3.1%であった。偽陽性率は、初回で高く、2回目以降は低下する報告が多い。

陽性と判断された結節の一部は、針生検や胸腔鏡下生検などの侵襲的検査が施行され、頻度は低いものの重篤な偶発症も一定の割合で認められる。また、診断がつかない偽陽性例に対しては画像診断による長期的な追跡が必要になるが、その放射線被ばくも問題となる。偽陽性は、検診の「不利益」のなかでも重要な因子である。検診という真陰性者が圧倒的に多い集団においては、偽陽性率は要精検率とほぼ等しい。「肺がん検診の手引き<sup>38)</sup>」によれば、低線量CT検診における要精検率（要精検者数/検診受診者数）の目標値は、初回受診者は8%、2回目以降は5%とされている。表7に示された20%超という要精検率は、無作為化比較試験での値とは言え、本邦における対策型検診の要精検率として許容することは困難であり、「肺がん検診の手引き」で示された値を目標値とすべきと考えられる。今後、陰影のリスク評価に関する研究を進めるなど、人工知能などの活用も考慮して、偽陰性症例を増加させることなく偽陽性率を可能な限り抑えるような検診の最適化が望まれる。

#### 【エビデンスのまとめと考察】

「胸部X線による肺がん検診」に関して、前回のガイドライン策定以後に新たに報告された論文は3篇抽出されたが、その中で最も重要と思われたPLCOにおいても「3~4年の検診後、全部で13年のフォローを行う」という研究計画には決定的な問題点があり、結果の解釈も、検診群の死亡率減少がフォロー期間中にみられるなど、評価は錯綜するものと言わざるを得ない。したがって、現時点では前回ガイドラインの推奨を変更すべき理由は見当たらないと判断した。

ただし、前回のガイドライン策定時までの研究で確認された死亡率減少効果は、隔年受診では消失するなど、十分に大きいものではないため、精度管理の不十分な検診では効果が得られない可能性が高い。また、上記研究は日本国内の先進的な数地区での研究の結果であるが、精度管理面での全国的な均てん化は未だ十分になされているとは言い難いため、精度管理については引き続き徹底する必要がある。プロセス指標やチェックリストの活用に加えて、全国がん登録などを用いた感度・特異度の検討など、より一層の精度管理の拡充と評価をすべきである。対象年齢については、上記の研究で有効性が確認されているのは40~79歳であるが、今後も研究が必要である。

「低線量CTによる肺がん検診」に関しては、重喫煙者に対するものと、非／軽喫煙者に対するものとで、現存するエビデンスが大きく異なるため、別々に論じざるを得ない。

まず、「重喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診」に関しては、前回のガイドライン策定後に欧米の複数の国から多くのエビデンスが報告され、特に大規模無作為化比較試験であるNLSTとNELSONにより有意な死亡率減少効果が示された。他の小規模な研究では有意な差を示さないものや、そもそも死亡率減少の方向性を示さないものもあったが、メタアナリシスではおおむね死亡率減少効果を支持する結果であった。これらのエビデンスをまとめると、「重喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診」の死亡率減少効果に関しては、欧米では有効であると考えられ、我が国においても有効である可能性が高いと考えられる。対象となる重喫煙者の定義は当面「喫煙指数600以上」、対象年齢は50～74歳とすることが妥当と考えられた。検診間隔については最も適切なものは未だ定まっておらず、今後の研究が必要と考えられる。

「重喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診」の過剰診断については、欧米の実証的研究では0～60%台（Ps）と数値のバラツキが大きかったが、多くの研究では10～40%程度であった。大規模無作為化比較試験では20%程度で、著しく大きなものとは言えなかったが、日本での実証的研究は存在しなかった。日本を含むアジアでは、重喫煙者においても欧米とは肺癌の性質が異なる（GGNを含む肺癌が多い）可能性があるため、欧米の研究結果と同等の過剰診断率におさまる保証はない。最近報告された台湾での研究では、非喫煙者が主体の集団ではあるが、低線量CT検診の過剰診断が欧米での研究よりも遙かに多い可能性が示唆されており、我が国においても同様の結果となる可能性もある。過剰診断による不利益を減ずるために、要精密検査とする基準の適正化や検診受診者の対象制限（対象年齢や喫煙指数の設定）などに関して十分に検討し、それらの基準から逸脱する検診が行われないようにすることが必要である。

「重喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診」の偽陽性率については、欧米の研究では、特に初回検診時には20%を超える高さであり、「検診の不利益」としては懸念すべきものと言わざるを得ず、本邦における対策型検診の要精検率として許容することは困難である。偽陽性率は、検診という真陰性者が圧倒的に多い集団においては「要精検率」とほぼ同義であり、要精検率を下げることは大きな課題の一つと考えられる。日本CT検診学会・日本肺癌学会などによれば、要精検率の目標値は、初回受診者は8%、2回目以降は5%とされている。今後、偽陰性症例を増加させることなく偽陽性率を可能な限り抑える方法に関する研究が必要である。

以上のエビデンスを総合的に検討した結果、全体としては重喫煙者に対しては肺癌死亡率減少の利益が過剰診断・偽陽性などの不利益を上回ると判断した。ただし、過剰診断や偽陽性率の問題は、上述したような点に留意した適切な検診実施体制で行う必要がある。また、それらの問題以外にも、望ましい検診間隔など解決すべき問題が多数残っている。さらに、対策型検診に適用できるかどうかに関して

は、コストやリソースも含め十分な研究や検討が必要である。

一方、「非／軽喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診」に関するエビデンスは、無作為化比較試験は皆無で、コホート研究が1つあるが問題もあるため、死亡率減少効果を示す証拠は不十分であり、現時点で死亡率減少効果の有無は不明であると判断した。加えて、前述した台湾の研究結果から、非喫煙者の、特に女性における過剰診断がきわめて大きいことが危惧されるため、十分な注意が必要である。

#### 【推奨】（総括表）

1. 「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を用いた肺がん検診」は、死亡率減少効果を示す証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法が行われている場合に限定される（グレードA）。今後の課題としては、精度管理を徹底すること、全国的な均てん化を図ることと共に、感度・特異度の測定や、全国的な死亡率減少への寄与がどの程度あるかに関する研究が必要である。

2. 「重喫煙者に対する低線量胸部CTを用いた肺がん検診」は、死亡率減少効果を示す証拠があるので、行うよう勧められる。ただし、十分な精度管理の体制下で実施されている場合に限定され、精検受診率が低い場合や、要精密検査者の追跡が十分できないなどの不十分な精度管理体制下では、行うよう勧められない。また、過剰診断例を減らすために判定や治療適応に関する基準を策定し全国で遵守させる必要があるとともに、偽陽性率（要精検率）を日本CT検診学会・日本肺癌学会の基準にとどめることが望ましい。（グレードA）

「非／軽喫煙者に対する低線量胸部CTを用いた肺がん検診」は、死亡率減少効果を示す証拠が十分ではないので、対策型検診としては行うよう勧められない。任意型検診として実施する場合には、日本CT検診学会・日本肺癌学会などが提示する方法で、「死亡率減少効果が確定していないことと不利益に関する十分なインフォームドコンセント」を得た上で行われる必要がある。さらに、喫煙者よりも肺癌の有病率が低いため偽陽性例が増加しやすく、また過剰診断となる例も増えることが想定されるため、学会の定める判定基準や治療適応を守ることが重要である。判定や治療の対象を恣意的に拡大することは、偽陽性や過剰診断の増大に直結し患者に不利益をもたらすことを理解する必要がある。（グレードI）

なお、非低線量CTによる検診は、放射線被ばくの面から、行うべきではない。

今後の課題としては、「非／軽喫煙者に対する低線量CTによる肺がん検診の死亡率減少効果」を検証する研究を進める必要がある。また、日本における過剰診断、偽陽性、偽陰性、偶発症をはじめとする有害事象、検診や経過観察での放射線被ばくなどの不利益がどの程度存在するかを研究する必要がある。さらに、過剰診断を減らすこと、偽陽性率を下げること、望ましい検診間隔など、検診実施のさまざまな条件に関する研究が必要である。対策型検診としての実施には、コスト・リソース・精度管理な

どに関して、全国的な均てん化が可能かどうかに関する研究も必要である。

#### 【引用文献】

- 1) 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. *New Eng J Med* 2011;365:395-409.
- 2) 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;119:3976-3983.
- 3) 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;14:1732-1742.
- 4) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts 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. *New Eng J Med* 2020;382:503-513.
- 5) 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 Med* 2016;193:542-551.
- 6) 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;67:296-301.
- 7) Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, Fabbri A, Galeone C, Negri E, Sozzi G, Pelosi G, La Vecchia C. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-315.
- 8) 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;30:1162-1169.
- 9) Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sozzi G,



Corrao G, Marchianò A. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2019;118:142-148.

- 10) 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. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Med* 2015;191:1166-1175.
- 11) Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72:825-831.
- 12) Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Kauczor HU, Maldonado SG, Miller AB, Kaaks R, Delorme S. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening- Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146:1503-1513.
- 13) 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, Rassi DM, Rintoul RC, Screatton 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.
- 14) Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med* 2019;19:126.
- 15) Sadate A, Occean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, Fabbro-Peray P, Frandon J. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* 2020;134:107-114.
- 16) 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;325:971-987.
- 17) 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. *Jap J Clin Oncol* 2019;49:130-136.
- 18) Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, Delancey JO, Foy M. Assessment of lung-cancer

mortality reduction from CT Screening. *Lung cancer* 2011;71:328-332.

- 19) 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. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-1873.
- 20) 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;115:5007-5017.
- 21) 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;5:428-435.
- 22) Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, Chiles C, Black WC, Aberle DR. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-274.
- 23) Strauss GM, Dominioni L. Chest X-ray screening for lung cancer: overdiagnosis, endpoints, and randomized population trials. *J Surg Oncol* 2013;108:294-300.
- 24) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: The Mayo Program. *J Occup Med* 1986;28:746-750.
- 25) 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;89:301-314.
- 26) 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;178:1420-1422.
- 27) 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.
- 28) 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;152:505-12.
- 29) Dominioni L, Rotolo N, Mantovani W, Poli A, Pisani S, Conti V, Paolucci M, Sessa F, Paddeu A, D'Ambrosio V, Imperatori A. A population-based cohort study of chest x-ray screening in smokers: lung cancer detection findings and follow-up. *BMC Cancer* 2012;12:18.

- 30) Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, Mali W, Thunnissen E, Weenink C, Groen HJ, Lammers JW, Nackaerts K, van Rosmalen J, Oudkerk M, de Koning HJ. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659-1667.
- 31) 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;4:608-614.
- 32) 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, Mascacchi M, ITALUNG Study Research Group. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8:866-75.
- 33) Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazait 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;10:890-6.
- 34) 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 Internal Med* 2014;161:627-633.
- 35) 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, Screatton N, Wald NJ, Weller D, Whynes DK, Williamson PR, Yadegarfar G, Hansell DM. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016;20:1-146.
- 36) Sverzellati N, Silva M, Calareso G, Galeone C, Marchianò A, Sestini S, Sozzi G, Pastorino U. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol* 2016;26:3821-3829.
- 37) Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, Kazerooni E. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015;162:485-491.
- 38) 日本肺癌学会肺がん検診委員会. 肺がん検診の手引き. In: 肺癌取扱い規約 (第8版 補訂版)、日本肺癌学会編、金原出版、東京、2021、187-212.

本ガイドラインは「日本肺癌学会肺がん検診委員会」の全委員によって書かれたものである。【はじめに】内で引用された日本肺癌学会ホームページ内の記載、および引用文献 38 は本委員会によって書かれたものである。委員の一部（中山富雄、佐川元保）は、引用文献 17 の著者である。そのほか、著者らに申告すべき利益相反はない。