

# 集団検診

診療ガイドラインの判断基準となるエビデンスのレベルを見るために、肺がん検診の有効性評価に関する研究をレビューすると、ランダム化比較試験結果の報告は、パイロットスタディ・中間解析などの最終結果を示せないものを除き、過去 18 年間一つもない。検診の有効性評価のような疫学研究では、ランダム化比較試験の他に、優れたデザインによる症例対照研究やコホート研究などの観察研究の結果も重要なエビデンスと考えられている。

また、診療ガイドラインの内容は 60–95% 程度の患者にしか当てはまらないのが一般的であり、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものでも、必要と判断すれば行う場合もある。一方、検診は健康人を対象としていることから、「行うよう勧めるだけの根拠が明確でない」ものは「対策型（住民検診型）検診として行ってはいけない」ため、推奨グレードが持つ社会的意義は、検診と診療のガイドラインでは全く異なる。

上記 2 点から、今回の改訂では、「集団検診」の項が独立した章として構成されることになった。[集団検診の推奨グレードの基準は診療ガイドラインとは異なることに留意されたい](#)。なお、この項の作成者の数名は厚生労働省「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」の著者と重複しているため、記載も重複している部分がある。

## 【文献検索と文献採択】

### 1) 検索方法

2001 年 12 月 8 日～13 日に、“PubMed”、医学中央雑誌および“Cochrane Review”による文献検索を最新 10 年間（1992 年～2001 年）の発行文献に関して行った。2005 年版改訂では 2002 年 1 月から 2004 年 11 月までの英語文献に関して、PubMed による追加検索をかけた。今回の改訂では、「集団検診」が新たに別の章とされたことに伴い、「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」<sup>1)</sup>およびそこで採用されている論文についても検討し、必要なものは追加採用した。さらに 2004 年 12 月から 2009 年 9 月までの文献に関してハンド・サーチを行い重要なものを採用した。

### 2) 検索式と検索結果

“Lung cancer”あるいは“Lung neoplasm”および“肺癌”を基本検索語とし、これに臨床的問題点を表現する検索語 1～2 語を選び、これらを AND で連結して検索した。検索語は sputum cytology、chest radiograph、mass screening、computed tomography、detection、CAD、および喀痰細胞診、胸部 X 線写真、検診、などである。2003 年版で得られた文献数は第 1 章「肺癌の診断」も含め 7,315 編、2005 年改訂版では同 34,153 編であった。今回の改訂では集団検診部分を分離し、さらに 3 文献の差し替えを含む 22 文献を追加採用した。

### 3) 文献採択

選ばれた文献の抄録をレビューして総説と原著論文を分離し、まず原著論文のみを選択した。

文献検索期間を10年としたことも考慮し、また検索語によっては臨床的疑問点に関する重要な論文がもれる可能性があることも配慮して、引用文献数の多い総説論文の文献リストも検討し、文献を追加した。特に集団検診の有効性評価研究では、研究に長期間を必要とすることから検索期間以前のもので重要なものも多いため、それらが漏れることのないように配慮した。原著論文から、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、症例対照研究、コホート研究、といったエビデンスレベルの高いものを最初に採用した。

結果として39文献を採用した。集団検診の領域、特に有効性評価研究においては、無作為化比較試験（II）以外に、症例対照研究（IV）とコホート研究（IV）が信頼のおける研究と目されている一方、症例を多数集めた研究はあくまでケースシリーズ（V）であり、非常に大きなバイアスがかかることが判明しているため有用性は限定的である。

### 【推奨】

- a. 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（グレードB）。
- b. 低線量CTを用いた肺がん検診は、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（グレードC）。（非低線量CTは被曝の面から検診としては勧められない）

### 【エビデンス】

胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診併用法による肺がん死亡率の減少効果については、2報のランダム化比較試験と5報の症例対照研究が行われている。Mayo Lung Projectでは、45歳以上の男性高喫煙者でMayo Clinicの外来患者を対象に、初回検診の後、検診群（4,618人）と対照群（4,593人）に無作為割付し、6年の間、検診群には4ヶ月に1度の胸部X線2方向と喀痰細胞診を強力に勧奨し、対照群には年に一度は検診を受けることを勧めるのみとした結果、肺がんによる死亡率は1,000人年あたり検診群3.2、非検診群3.0で有意差はなく、長期の追跡調査を行った後も結果は変わらなかった<sup>2,3)</sup>（II）。この研究では、受診率が最後は75%まで低下したことから、対照群の73%が最後の2年間のうち1回以上の胸部X線検査を研究外で受けていることが判明しており<sup>4)</sup>、コンプライアンスの低さとコンタミネーションの高さが問題とされている。一方で、研究デザインの統計学的なパワー不足を指摘する意見もある<sup>5)</sup>。また、検診群の罹患が著しく多かった事に関して過剰診断（Overdiagnosis bias）とする考え方と無作為割付の不完全さとする考え方が提起されている。Czechoslovakian Studyでは、40-64歳の男性高喫煙者に初回検診を行った後、検診群（3,171人）は6ヵ月ごと3年の胸部X線検査と喀痰細胞診、対照群（3,174人）は3年後に胸部X線検査と喀痰細胞診、その後両群に3年間毎年胸部X線検査を行った結果、肺がん死亡率は検診群で1,000人年対3.6、対照群で2.6と有意差がなかった<sup>6,7)</sup>（II）。この研究では、術後30日以内の死亡率は11%であることが判明しており現代とは大きく異なっている。また、喀

痰発見例が 5 人しかなく、そのうち喀痰のみによる発見例は 2 人のみでいずれも小細胞がんであり、喀痰細胞診の精度に疑問が持たれている。これらの結果をもとに肺がん検診の有効性に否定的な見解は欧米で根強いが<sup>8)</sup>、これらの研究はいずれも 1970-80 年代初頭に行われたものである。

一方、日本で行われた 5 報の症例対照研究のうちの 4 報では、有意な肺がん死亡率の減少効果が示されており、残りの 1 報でも同様の傾向であった。毎年検診受診での肺がん死亡率減少効果は、住民検診を対象とした岡山の研究<sup>9)</sup> (40-79 歳、症例 412 人、対照 3,490 人) では、喫煙訂正オッズ比 (smoking adjusted odds ratio: SAOR) が 0.59 (95%CI:0.46-0.74) で肺がん死亡率減少効果が 41%であった (IV)。同様に、新潟の研究<sup>10)</sup> (40-79 歳、症例 174 人、対照 801 人) では 60% (SAOR=0.40, 95%CI:0.27-0.59) (IV)、宮城の研究<sup>11)</sup> (40-79 歳、症例 328 人、対照 1,886 人) では 46% (SAOR=0.54, 95%CI:0.41-0.73) (IV)、個別検診を対象とした金子班の研究<sup>12)</sup> (40-74 歳、症例 193 人、対照 579 人) では 46% (SAOR=0.535, 95%CI:0.337-0.850) (IV)、喀痰細胞診非併用地区も含んだ成毛班の研究<sup>13)</sup> (40-74 歳、症例 273 人、対照 1,269 人) では 28% (SAOR=0.72, 95%CI:0.50-1.03, p=0.07) であった (IV)。症例対照研究ではセルフセレクション・バイアスが最も重要なバイアスとなるが、これらの研究ではその問題は認識されており、多変量解析、喫煙歴の有無でのマッチング、基本集団を検診受診者とするなどの手法により、ある程度の制御は行われたと考えられる。検診における有効性評価は、人種間の差異のみならず地域の検診システムに大きな違いがあるため、薬剤の治験よりも国・地域間の差があらわれやすいと考えられ、その点から自国での結果に重きを置くことは普通であるが、米国 US Preventive Services Task Force では日本からの報告を受けて推奨 D (行わないよう勧める) から推奨 I (勧めることも勧めないこともしない) へと 1 段階格上げした<sup>14,15)</sup>。

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研究は、3 報の症例対照研究があり、東ドイツで 2 報、日本で 1 報行われている。東ドイツで行われたものは 2 年に 1 回の 70mm のフィルムを用いた胸部間接 X 線検査の評価で、1 報目の研究<sup>16)</sup> (70 歳未満男性、症例 130 人、対照 A: 地区住民 260 人、対照 B: 病院受診者 260 人) では肺がん死亡率減少効果は認められず (対照 A, OR=0.88, 95%CI:0.53-1.45, 対照 B, OR=1.09, 95%CI:0.67-1.78) (IV)、2 報目の研究<sup>17)</sup> (60 歳未満男女、症例 273 人、対照: 地区住民 967 人) は、症例の診断以前の 10 年間に 1 回以上検診受診している者の中からも対照を選ぶことによりセルフセレクション・バイアスの制御も試みたが、同様に肺がん死亡率減少効果は認められなかった (SAOR=0.93, 95%CI:0.65-1.33) (IV)。肺がん罹患や死亡の好発年齢から考えると 60 歳未満という設定には疑問も残る。また、組織型の分布をみると、男女ともに日本に比較して腺癌がきわめて少ない。群馬の研究<sup>18)</sup> (40-79 歳、症例 121 人、対照 536 人) では、肺がん死亡率の減少傾向は認められたが有意ではなかった (SAOR=0.68, 95%CI:0.44-1.05) (IV)。前述した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も高危険群のオッズ比に遜色がないことから、併用法における胸部 X 線検査の寄与度は高いことが推定されるが、胸部 X 線検査のみで有意な肺がん死亡率減少効果を証明した報告はない。

喀痰細胞診単独による肺がん死亡率の減少効果に関する研究は存在しない。

喀痰細胞診による胸部 X 線検査への肺がん死亡率減少の上乗せ効果については、1970-80 年代に

行われた 2 報のランダム化比較試験と、1990 年代に行われた 1 報の症例対照研究がある。Johns Hopkins Lung Project では、45 歳以上の男性高喫煙者を対象にして、X 線検査群 (4,968 人) は胸部 X 線 2 方向年に 1 回、喀痰細胞診併用群 (5,072 人) はそれに加えて 4 ヶ月に 1 回の喀痰細胞診を行い、検診の期間は 5-7 年、総観察期間は平均約 5.5 年で、肺がんによる死亡率は 1,000 人年あたり X 線検査群 3.8 で喀痰細胞診併用群 3.4 となり、併用群の死亡が約 10% 少なかったが有意差はなかった<sup>19,20)</sup> (II)。Memorial Sloan-Kettering Study も同様な計画で、X 線検査群 (5,161 人)、喀痰細胞診併用群 (5,226 人) に検診を行い、期間は 5-8 年、その後 2 年間追跡調査した。肺がんによる生存率は、当初喀痰細胞診併用群が良好だったが最終的にほぼ一致し、肺がんによる死亡数は、喀痰細胞診併用群 74 対 X 線検査群 82 で、Johns Hopkins Lung Project と同様に、併用群の死亡が約 10% 少なかったが有意差はなかった<sup>21,22)</sup> (II)。これら 2 報のランダム化比較試験は、いずれも 1970-80 年代初頭の検診及び治療水準を評価したもので、喀痰細胞診の主たる対象である中心型扁平上皮がんに対するレーザー治療などその後の治療法の進歩に関しては全く考慮されていない。また、追跡期間が短い可能性が指摘されている。症例対照研究は、前述した宮城の研究で用いたデータのうち高危険群のものを再検討したもので、X 線検査のみ受診した場合と比べて喀痰細胞診を併用して受けた場合には、死亡率が下がる方向へオッズ比は動いたが (SAOR=0.63, 95%CI:0.30-1.33) 有意差はなかった<sup>23)</sup> (IV)。この研究ではセルフセレクション・バイアスは比較的制御されているが、主たる研究が終了した後に計画されたものであるために、症例数が十分ではない等の研究デザイン上の問題が少なくない。

以上をまとめると、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は、最近の日本からの 4 報の症例対照研究により有意な肺がん死亡率減少効果が認められているが、かつて欧米で行われた 2 報のランダム化比較試験では肺がん死亡減少効果は認められていない。症例対照研究は観察研究であることから、セルフセレクション・バイアスを始めとするバイアスを完全には制御できないが、一方、欧米でのランダム化比較試験も、非常に古い報告であり医療水準自体が現代とは異なっていること、コンプライアンスやコンタミネーションの制御が不十分であったことも指摘されており、また人種間の差異もあり得る。それらを鑑み、わが国からの 5 報の症例対照研究がおおむね同じ傾向を示していること、そのうち 4 報が有意な値であること、それぞれの研究が様々な方法でバイアスの影響を除こうと試みても肺がん死亡減少の傾向を失わなかったことなどから、現代の日本におけるがん検診のガイドラインに用いるべき証拠としては、むしろ最近のわが国からの報告を重視することが妥当と判断した。ただし、かつて欧米で行われたランダム化比較試験で死亡率減少効果が認められていないことは事実であり、現在どのような検診でも行えば効果がある、という単純なものではない。死亡率減少効果が認められた地区は、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た地区であり、そのような方法によらない場合には根拠があるとは言えないことに留意すべきである。また、事前に放射線被曝、偽陰性、偽陽性、過剰診断、精密検査の危険性などの不利益に関する十分な説明が必要である。

胸部 X 線検査のみによる肺がん死亡率減少効果に関しては、そのみを取り上げた症例対照研究では有意な差に至らなかった。しかしながら、喀痰細胞診との併用法において喀痰細胞診を行

わない非高危険群がほとんどを占める女性のオッズ比も全体のオッズ比に遜色がなかったことなどから、併用法における胸部 X 線検査の寄与度は高いことが推定される。喀痰細胞診の上乗せ効果に関しては、最近の症例対照研究でオッズ比が 1 より小さかったものの有意差はなく、かつて行われたランダム化比較試験でも肺癌死亡率が約 10%低いものの有意差はなかったことから、現在のところ上乗せ効果があるとする根拠はないと判断した。

低線量 CT による肺癌検診に関する研究は、日本やアメリカを中心に進められているが、肺癌死亡率を検討した論文はほとんどない<sup>24-28)</sup>。低線量 CT による肺癌検診のランダム化比較試験はいくつか報告されているが研究デザインなどに関連するものが多く、死亡率減少効果に関して検討したものは 1 報しかない<sup>29)</sup>。それ以外で死亡率に言及した報告は、小規模なコホート研究が 2 報あるのみである<sup>30,31)</sup>。

DANTE Trial<sup>29)</sup>では、60 歳以上 74 歳以下の男性で喫煙歴 20pack-years 以上の現在あるいは過去喫煙者 2,811 人に無作為割付を行い、最終的に CT 群が 1,276 人、対照群が 1,196 人となった。CT 群には、診察・胸部 X 線・3 日間の喀痰細胞診・低線量 CT を行い、その後 1 年に 1 回の簡単な診察と低線量 CT を 4 年間、計 5 回の低線量 CT を行う予定とした。対照群には、診察・胸部 X 線・3 日間の喀痰細胞診を行い、その後 1 年に 1 回の簡単な診察を行う予定とした。研究開始後の中間追跡期間 33 カ月の状態で、肺癌発見数は CT 群 60 (4.7%) に対し対照群 34 (2.8%) (p=0.016) であった。しかし、肺癌死亡および全死因死亡数は CT 群 20 (1.6%) と 26 に対し、対照群 20 (1.7%) と 25 であり、両群間に差がなかった (II)。この研究では、無作為化の後に適格性の判断や研究の同意を取得している点に問題があるが、何より始まったばかりであり、現状で結果について評価するのは難しく、今後の経過を見守る必要がある。

Swensen ら<sup>30)</sup>は 1999 年 1 月より 12 月までに、50 歳以上 85 歳以下で喫煙歴 20 pack-years 以上の 1,520 人の参加者を募り、登録時 CT を実施し、その後、年一度の観察期 CT を 4 回施行した<sup>59)60)</sup>。登録時 CT にて 31 人の肺癌を発見 (発見率 2.04%) した。観察期に把握された肺癌例は 35 人認め、その肺癌死亡率は 1.6/1,000 人年であった。1970 年代に行われた Mayo Lung Project では 45 歳以上の喫煙歴 20 pack-years 以上の男性を対象としていたため、死亡率の比較には 50 歳以上の男性のみで検討した。また、Mayo Lung Project のデータは観察期間 4 年までの結果を使用し、CT 検診群の観察期間と同一とした。なお、Mayo Lung Project では対照群と介入群の肺癌死亡率は 3.2/1,000 人年と 3.0/1,000 人年と有意差を認めなかったため両群のデータを合わせて対照群として利用した。その結果、CT 検診群の肺癌死亡率は 2.8/1,000 人年、対照群のそれは 2.0/1,000 人年となり、両者に有意差を認めなかった。この研究では、性、年齢、観察期間は交絡因子として勘案されたものの、データ不足によりその他の因子、例えば喫煙や治療法などに関する統計学的調整は行われなかった (IV)。

Bach<sup>31)</sup>は 3 施設 (the Istituto Tumori in Milan, the Mayo Clinic in Rochester, and the Moffitt Cancer Center in Tampa) での CT 検診に関する研究参加者のデータを用いて、肺癌発見数・死亡数などに関して、彼らが作成したモデルに当てはめた予測値と実測値とを検討した。その結果、肺癌発見数の予測値と実測値は 44.5 対 144 (相対危険度 3.2、p<0.001)、切除数は同

様に10.9対109（相対危険度10.0、 $p<0.001$ ）であった。しかしながら、進行がん発見数の予測値と実測値は33.4対42（相対危険度1.26、 $p=0.14$ ）、肺がん死亡数は同様に38.8対38（相対危険度1.0、 $p=0.90$ ）であり、死亡率減少効果は認められなかった（IV）。この研究では、モデルそのものの妥当性およびそのモデルを当該集団に適用することの妥当性が問題になり、それ次第で結果は大きく左右されるので信頼性の面で高いとは言えない。

以上をまとめると、低線量CT検診による死亡率減少効果を検討した論文はきわめて少なく、報告された研究も中間結果であったり、交絡因子の制御が不十分なものが多く、現時点では死亡率減少効果に関して検討するための十分なデータが存在しないと言える。最近になり発見肺がん患者の5年あるいは10年生存率の報告<sup>32,33</sup>が見られるが、生存率にはoverdiagnosis biasなどのバイアスの関与が大きく<sup>34</sup>、有効性に関する証拠としての信頼性は低い（V）。中間期がんの把握無しに有効性を論じるのは不可能であり、高いI期割合や生存率を根拠にCT検診による死亡率減少効果の傍証が得られたと理解すべきではない。現在、米国のNLST、ヨーロッパのNELSONなど欧米の大規模ランダム化比較試験が、わが国でも胸部X線検診群を対照とした大規模コホート研究が進行中であり、それらの結果を待つ必要がある。なお、非低線量のCTは放射線被曝の面から検診としては勧められない。

さらに、検診をサポートするシステムとしてCT画像に対するコンピューター支援診断（computer-assisted diagnosis: CAD）の報告もみられる。現在、方法の開発改良が急速に進んでいる<sup>35-38</sup>（V）。CT画像を用いたCADは、CT付随の診断ソフトとして臨床でも使用可能となり、実験的にも肺内結節の局在診断について臨床医との読影実験（ROC解析）の有用性が報告されている<sup>39</sup>（V）。

## 【引用文献】

- 1) 厚生労働省「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。厚生労働省、東京、2006。
- 2) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo Program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
- 3) Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16.
- 4) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67: 1155-64.
- 5) Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer: another look, a different view. *Chest* 1997; 111: 754-68.
- 6) Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427-37.
- 7) Kubik A, Parkin DM, Khlat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
- 8) Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration Volume 4. 2005.
- 9) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 2001; 34: 325-32.
- 10) Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, Wakai S, Nakayama T, Sagawa M, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2001; 85: 1326-31.
- 11) Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, Sato M, Tsuji I, Takahashi S, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 2001; 92: 588-94.
- 12) Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, Gotoh T, Hagiwara S, Sekimoto M, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; 25: 77-85.
- 13) Sobue T, Suzuki T, Naruke T, The Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 1992; 50: 230-7.
- 14) Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S.

- Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 740-53.
- 15) U.S. Preventive Service Task Force. Lung cancer screening: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 738-9.
  - 16) Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 40: 141-4.
  - 17) Berndt R, Nischan P, Ebeling K. Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer* 1990; 45: 229-30.
  - 18) 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: 1380-7.
  - 19) Tockman MS, Levin ML, Frost JK, Ball WC Jr, Stitik FP, Marsh BR. Screening and detection of lung cancer. In: Lung cancer, contemporary issues in clinical oncology. Vol. 3, ed, Aisner J. New York, Churchill Livingstone, 1985; 25-40.
  - 20) Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins Study. *Chest* 1986; 89: 324S-5S.
  - 21) 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: 44-53.
  - 22) Melamed MR, Flehinger BJ. Detection of lung cancer: highlights of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York City. *Schweiz med Wschr* 1987; 117: 1457-63.
  - 23) Sagawa M, Saito Y, Sato M, Takahashi S, Usuda K, Kanma K, et al. The efficacy of sputum cytology in mass screening program for early detection of lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 597-600.
  - 24) 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.
  - 25) 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: 1242-5.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-9.



- 29) Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, 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: 445-53.
- 30) 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: 259-65.
- 31) Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953-61.
- 32) Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, et al. 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: 329-341.
- 33) The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
- 34) Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC: Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33: 11-6.
- 35) McMahon H, Engelmann R, Behlen FM, Hoffmann KR, Ishida T, Roe C, et al. Computer-aided diagnosis of pulmonary nodules: results of a large-scale observer test. *Radiology* 1999; 213: 723-6.
- 36) Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R, et al. Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph* 1998; 22: 157-67.
- 37) McNitt-Gray MF, Hart EM, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin JG, Aberle DR. A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high-resolution CT: preliminary results. *Med Phys* 1999; 26: 880-8.
- 38) Gurney JW, Swensen SJ. Solitary pulmonary nodules: determining the likelihood of malignancy with neural network analysis. *Radiology* 1995; 196: 823-9.
- 39) Awai K, Murao K, Ozawa A, Komi M, Hayakawa H, Hori S, et al. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology* 2004; 230: 347-52.