

参考資料3：

新たながん検診手法の有効性の評価

ー肺がん検診部分の抜粋ー

平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金

(老人保健健康増進等事業分)

がん検診の適正化に関する調査研究事業

主任研究者 久道 茂

肺がん検診

鈴木隆一郎

大阪府立成人病センター研究所

目次

I. 現行の肺がん検診に関する概括	278
A. 肺がん検診の方法	278
B. 肺がん検診の精度	278
C. 発見動機別の肺がん進行度と予後	280
D. 肺がんの病期別頻度と予後	280
E. 肺がん検診の精密検査	280
F. 肺がん検診に伴うリスク	281
II. 現行の肺がん検診の有効性に関する論文	287
A. 1970年代に行われた喀痰細胞診と胸部X線検査を組み合わせた 肺がん検診の評価のためのrandomized controlled trial	287
B. メイヨー・ラング・プロジェクトに関する問題	289
C. 1970～80年代の肺がん検診を対象とした症例対照研究	290
D. わが国における1990年代の肺がん検診を対象とした症例対照研究	292
E. その他の評価研究	292
III. らせんCTの肺がん検診への導入について	295
IV. 総合評価	297
V. 結論	299
VI. 文献	300

I. 現行の肺がん検診に関する概括

A. 肺がん検診の方法

呼吸器の検診は、戦前より結核の早期発見を目的として間接X線写真を中心に行われていたが、疾病構造の変化からその中心は次第に肺がんの発見に移行していった。1972年に厚生省がん研究助成金による研究班（池田班）が組織され、肺がんには末梢の気管支及び肺胞から発生する末梢部がんと、肺門部の太い気管支から発生する肺門部がんの存在することが明らかになりそれぞれの早期がんも定義された。そこでの研究から次の2点が明らかになった。

①末梢部早期肺がんは自覚症状に乏しく、肺門部がんに比べ喫煙との関連も少ないが、胸部X線写真で陰影が認められる頻度が高いため、100mmの高圧間接撮影フィルムを用いて専門医が二重読影し、さらに過去の画像との比較読影を確実に行うことで指摘できる可能性が大きい。

②肺門部早期肺がんはX線では陰影を指摘しにくい、喀痰中にがん細胞を認める頻度が高く、ほぼ全例が喫煙者で、血痰等の自覚症状を有する率も高いので、50歳以上で喫煙指数（1日の本数×喫煙年数）600以上、或いは6ヶ月以内に血痰を自覚した受診者（これらを高危険群と呼ぶ）に3日間の蓄痰による喀痰細胞診を行うことで指摘できる可能性が大きい。

この研究成果をもとに、1987年度から、老人保健事業の中に胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診の併用による肺がん検診が取り入れられ、全国の市町村で実施されるようになった。

以上の肺がん検診の基本的な構造は、日本肺癌学会の集団検診委員会によって、「肺癌取扱い規約」に明記¹⁾されている。また、次項で述べるように、胸部X線単独あるいは喀痰細胞診単独では十分な検診精度を得ることができず、上記の基本的構造を守って初めて所期の検診精度を得ることができることから、胸部X線検査と喀痰細胞診とが肺がんの発見技法として補い合う関係にあることが理解できよう。そこで本書では、「胸部X線検査と高危険群に対する喀痰細胞診の併用による肺がん検診」を中心に記述する。

なお、喫煙の停止（禁煙）により肺がんリスクは減少するが、喫煙後25年経過しても非喫煙者のレベルまでは減少しないことが指摘されている²⁾。禁煙後の人々（過去喫煙者）にも検診受診を勧め、禁煙前の喫煙指数が600に達している人々には喀痰細胞診をも行うことが大切である。

B. 肺がん検診の精度

現行の肺がん検診は、40歳以上の男女を対象とし、結核の住民検診等で撮影された胸部X線写真と高危険群においては喀痰細胞診を組み合わせ検査が行

われている。肺がん検診の精度管理の一環として、感度、特異度の測定は重要であるが、それらの算出に必要な受診者集団に発生する肺がん患者の把握は容易でなく、肺がん検診の感度、特異度に関する報告は少ない。ここでは、1981～1989年に全国11ヶ所で行われた肺がん検診を検討した厚生省がん研究助成金成毛班の研究報告¹⁾、1981～1985年の大阪府の肺がん検診を検討したSobueらの報告²⁾、1986～1987年の宮城県の肺がん検診を検討した佐川らの報告³⁾、1987～1988年の茅ヶ崎市の肺がん検診を検討した田中らの報告⁴⁾を表I-B-1にまとめて紹介した。肺がんの検診の感度に関しては、いずれの報告においても十分高いとは言い難く、今後、検診方法の改善や新しいスクリーニング法の開発等による感度の向上が望まれる。

なお、大阪府における研究では、同一のデータを使用して、「胸部X線と喀痰細胞診の総合精度」、「胸部X線単独の精度」および「喀痰細胞診単独の精度」を比較検討して、胸部X線と喀痰細胞診とが肺がんの発見技法として補い合う関係にあることを示したことが注目される。

表I-B-1 肺がん検診の精度

研究の名称	成毛班の研究	大阪府の研究	宮城県の研究	茅ヶ崎の研究	JHLP ^{*2}
肺がん検診実施期間	1981～1989年	1981～1985年	1986～1987年	1987～1988年	1974～1982年
検診種別 検査方法 (高危険群に追加)	集団検診 胸部X線 (喀痰細胞診)	集団検診 胸部X線 (喀痰細胞診)	集団検診 胸部X線 喀痰細胞診	個別検診 胸部X線 (喀痰細胞診)	RCT 胸部X線 喀痰細胞診
対象延受診者数	314,198	33,599	4,718 (高危険群)	5,156	28,773人年 (高危険群) 実人数 5,226
検診発見肺がん症例数	204	43	9	7	119
胸部X線と喀痰細胞診 の総合精度 ^{*1}					
感度	71.2%	71.6%	75.0%	64.0%	67.2%
特異度	96.8%	95.3%	97.0%	95.0%	98.5%
胸部X線単独の精度 ^{*1}					
感度		56.8%			49.7%
特異度		96.1%			98.6%
喀痰細胞診単独の精度 ^{*1}					
感度		30.6%			24.9%
特異度		97.2%			99.9%

*1 感度・特異度は、追跡法により、診断の12ヶ月前に肺がんが存在していたと仮定して算出した。

*2 Johns Hopkins Lung Projectの無作為比較対照試験(RCT)の4ヶ月検診群(実人数5,226人、28,773人年観察)の結果から分析されたものであり、感度・特異度の算出方法も、追跡法ではあるが、厳密には異なっている。

海外の報告として、喫煙歴のある45歳以上の男性を対象とした無作為比較対照試験（RCT）のJohns Hopkins Lung Project⁵⁾の報告を添えたが、年1回の正面と側方2方向の直接胸部X線撮影と4ヶ月毎の喀痰細胞診によるもので、検診の対象、方法や感度の算出なども本邦の報告とは異なっており、単純に比較はできない。しかしながら、この研究も、胸部X線と喀痰細胞診とが肺がんの発見技法として補い合う関係にあることを示している。

C. 発見動機別の肺がん進行度と予後

肺がんの発見動機別の予後調査については、有効性の評価のE-2、E-3で論じられているが、検診発見群の成績が明らかに良好である。予後の相違が生じる原因として最も考えられるのは病期の相違である。第5次悪性新生物実態調査によるとリンパ節転移や遠隔転移の無い例の占める割合は検診群が31.8%であるのに対し、外来受診発見群では15.7%と約半分になっている。

D. 肺がんの病期別頻度と予後

肺がんはその進行度の程度によって予後が大きく異なっている。国立がんセンターでの治療成績では肺がん全体の5年生存率は38.2%であるが、I期では67.5%、II期は49.6%、III A期26.7%、III B期10.8%、IV期12.1%となっている。肺内に限局しているI期でも他の臓器のがんに比較して良好とは言えないが、I期内でも直径が2 cm以下、あるいは気管支の壁内に限局している早期がんでは、446例をまとめた池田班・成毛班の研究では5年生存率が79.6%という成績になっている。

E. 肺がん検診の精密検査

肺がんは受診者の年齢や性別の分布により発見の頻度は大きく異なるが、平成7年度の全国の老人保健法の下で行われた肺がん検診では約670万人が受診し、1次検査で要精検となったのは2.5%である。要精検者中1.9%の3,144人が実際に肺がんであり、1.2%ががんの疑い、27.4%はがん以外の疾患と診断され、47.8%は異常なし、21.7%は結果が把握されていなかった。

具体的な精密検査の方法は、上記のどの検査で陽性となったかによって方法が異なる。

間接X線検査のみ陽性となった場合には、一般には直接撮影が行われ、異常陰影が確かに存在するかどうか確認され、存在すれば断層写真、CT撮影により更に詳しい性状の確認が行われ、がんの可能性があれば気管支鏡あるいは経皮的な針穿刺による生検が行われる。これで陰性であっても画像診断上がんが強く疑われる場合には胸腔鏡（VATS）あるいは開胸による生検も行われる。

喀痰細胞診のみ陽性の場合には肺門部の肺がんの可能性が高いので、気管支鏡による詳細な観察が行われる。可視範囲に所見がない場合には葉支毎あるいは区域支毎の、洗浄あるいはブラッシングによる細胞診が行われる。これらで局在が不明な場合には、喉頭、咽頭のがんの可能性もあるので耳鼻科領域の検索も必要になる。一方、頻度は低いが末梢肺がんでも細胞診陽性となり、存在部位や進展形式により単純写真では陰影を指摘できない場合もあるので、こうした場合には全肺のCTによる検索も必要となる。

X線写真、細胞診共に陽性の場合には、実際に肺がん、特に進行がんである確率が高くなるが、陰影の部分からその細胞が出ているのかどうか気管支鏡により確認する必要がある。また同時に治療法の決定のための全身的な検索も行われる。

F. 肺がん検診に伴うリスク

a) 胸部X線撮影及び精密検査の時の被曝線量

肺がん検診との関わりは、先ず職場あるいは地域の自治体などで行われる胸部集団検診に参加することによるものが多いと思われる。一般に集団検診の場合、背から胸方向へ単純写真を1枚撮影する。胸部単純撮影には間接撮影と直接撮影がある。間接撮影とは被写体を透過したX線像を蛍光板に投影し、光学系レンズで縮小してフィルムに記録する方法であり、直接撮影は特殊な処理をせず、実物大に近い撮影をX線フィルムに記録して行う方法である。集団検診などの結果、要精密検査となると、病院等で撮影方向を変えて数枚撮影することになる。この場合は直接撮影法が使われる。より詳しい写真が必要な場合、体の深部を診る断層写真を撮ることがある。現在では、コンピュータ断層撮影(CT)が主である。さらに内視鏡及び針生検により病巣から組織を採ってきて調べる生検は、位置を確認するためX線透視下で行われる。

このようにX線を利用する検査方法は種々あるが、共通する必要条件として、X線管にかける電圧、電流、照射時間、X線管-被写体間距離などがある。これらはX線写真の質、得られる情報に影響するもので、被曝線量にも直接影響する。したがって、本来の目的に必要な情報が最も多く得られ、しかも被曝線量が少なくなるような条件を選ぶと共に、増感紙を用いるなど、技術的に種々の工夫がなされる。これらの検査条件は受診者の体格や状態により異なるのが常であり、被曝線量にも違いが生じる。1つの目安として、平均的な日本人の成人に対して評価されている被曝線量の例を、次に検討してみる。

胸部集団検診について保健所や対がん協会などを対象に丸山ら¹⁾が行ったX線撮影条件についての実態調査によれば、撮影の94%が間接撮影装置によるものであった。X線管電圧は被験者の体格などにより90~130kVが使用されてい

る。表 I-F-1 に直接撮影装置、間接撮影装置による被験者の入射側表面線量、肺における平均吸収線量及び実効線量の測定例を示した。文献²⁾による例はアンケート調査による全国的な平均による推定値である。

胸部断層撮影及び胸部透視による平均的な条件における推定線量も表 I-F-1 に示した。断層撮影は100mAs当たりで示したが、平均では1枚当たり60~70 mAsで撮影される。透視の場合1分当たりで示した。断層撮影及び透視時の線量は、断層撮影には撮影枚数をかけ、透視には透視時間をかけてそれぞれ求める。CTは検査条件と共に機種により被曝線量が著しく異なるが、日本に比較的多く普及している種々の機種について実際に臨床で使われている条件により、肺野全体をスキャンした場合の線量例を表 I-F-2 に示した。現在は高速らせんCTとって、管球の回転を続けながら一連の検査をしてしまう機種

表 I-F-1 胸部単純撮影、断層撮影及び、透視による被曝線量の測定例*

撮 影 法	間接撮影	間接撮影	直接撮影	直接撮影	断層撮影	透 視
管 電 圧 kV	130	120	120	134	70	75
mAs	2	3.2	9.5	10	100*	1mA×1分
距 離** cm	110	120	190***	190	55***	85
入射表面 mGy	0.74	0.82	0.29	0.23	5.7	—
肺 mGy	0.38	0.26	0.12	0.13	1.22	—
実効線量 mSv	0.07	—	0.04	—	0.89	0.27
文 献 番 号	1)	4)	2)	4)	2)	2)

* : 文献²⁾によるデータは全国の平均。他はそれぞれの機種及び使用条件による。

** : 焦点-フィルム (又はスクリーン) 間距離、*** : 焦点-皮膚間距離。

表 I-F-2 CTによる胸部検査時の被曝線量の例 (ビーム幅、スキャン間隔はいずれも10mm)

	通 常*		螺 旋*		検診用螺旋
管 電 圧 kV	120	120	120	120	120
mA/scan	210	300	100	225	50
scan数	27	27	27	27	26
ヘッドスピード mm/秒			10	10	20
表面最大/平均 mGy	25.7/21.0	37.5/32.8	12.4/9.2	26.4/21.9	3.9/2.2
肺 mGy	17.2	39.1	12.8	28.3	2.6
実効線量 mSv	6.6	14.6	4.6	10.8	—
文 献 番 号	3)	3)	3)	3)	4)

* : 文献³⁾の中から実効線量の多い例と少ない例を示した。

も多い。一回転毎に管球を止める通常のCTと検査条件が同じであれば被曝線量は殆ど変わらないが、機構上少し通常CTの方が高い傾向がある。精密検査のために行われる薄層スキャンでは、散乱線などにより線量が多少多くなることが考えられる。一方、車載型CTで、診断目的を肺がんに限ることにより、線量を下げようとする開発が進んでいる機種がある。参考のため線量測定例を表I-F-2に示した。これ等の装置では表に示した値より一層の線量低減が期待されている。しかし、生検やCT等による精密検査は、集団検診とは性格が全く異なり、多少の線量の増加があっても、必要な検査であり、被験者にとっては利益が増すと考えられるため、より正確で多くの情報を得る方に主眼が置かれる。

診断に用いられる放射線の量は通常極めて低く、確定的影響はまず問題にならず、確率的影響についても放射線以外の様々な原因による害以上ではない。従って、生じるか否か分からない害を心配して必要な検査をせず、病気を見逃すよりは、必要な検査をしっかりと行う方が個人にとって有益であるという考え方により、医療被曝は線量制限は決められていない。一方、技術の進歩などにより、X線検査の周辺は変化が激しいが、無駄な被曝はなくすという合意の下に、診断情報を損なうことなく線量の低減を図るためX線装置が良い状態で適切に使われるよう、品質保証(QA)・品質管理(QC)プログラムの導入が検討され、診療放射線技師、日本医学放射線学会の定めている医学物理士、メーカーの技師などが中心となって常に努力が続けられている。

b) 精密検査での偶発症

肺がん検診で異常を指摘され、引き続いて行われる直接胸部X線撮影、断層撮影、CT、MRI等の精密検査においても肺がんが疑われる場合は、気管支鏡下の擦過細胞診や生検、CTガイド下や透視下の経皮的肺針生検が確定診断を目的に行われる。ここでは、精密検査も含めた肺がん検診の偶発症として、気管支鏡、経皮的肺針生検および胸腔鏡での生検の偶発症について述べる。(肺がん検診における精密検査以外の症例を含む。)

①気管支鏡の偶発症

日本の主要施設における気管支鏡検査に関するアンケート調査報告(1983年の金子らの報告⁵⁾、1985年の北村の報告⁶⁾、1995年の星らの報告⁷⁾、Pueらによる米国のオハイオ州立大学における報告⁸⁾を紹介する(表I-F-3)。

②経皮的肺針生検の偶発症

経皮的肺針生検には、X線透視下、超音波ガイド下、CTガイド下などの方法があるが、経皮的肺針生検の偶発症発生頻度について、ここでは、1979年のSinnerらのX線透視下肺針生検の報告⁹⁾、1981年のToddらのX線透視下肺針

表 I-F-3 気管支鏡検査での偶発症

報告者	金子ら	北村	星ら	Pueら
報告年	1983	1985	1995	1995
気管支鏡実施施設	全国287施設	全国495施設	全国362施設	オハイオ州立大学病院
累積気管支鏡総施行数	77,640 (診断目的)	279,280	280,999	4,273
累積施行例中総偶発症発生率	記載なし	0.49%	1.3%	1.3%
累積施行例中頻度順偶発症発生率	大～中等度出血： 1.7% 気胸：0.45% 心肺機能不全： 0.18% キシロカイン中毒： 0.06% 死亡：0.02%	気胸：0.219% キシロカイン中毒： 0.061% 出血（300cc以上）： 0.049% 高熱：0.045% 一時呼吸停止： 0.02% 不整脈：0.019% キシロカインショック： 0.015% 血圧低下：0.014% 死亡：0.012%	高熱：0.39% 呼吸困難：0.17% キシロカイン中毒： 0.16% 気胸：0.15% 喘息発作：0.13% 出血（300cc以上）： 0.06% キシロカインショック： 0.02% 死亡：0.006%	咽頭痙攣：0.6% 呼吸不全：0.2% 気胸：0.16% 出血（50cc以上）： 0.12% 嘔吐：0.1% 失神：0.05% 鼻出血：0.02% 気管支痙攣： 0.02%
備考	大～中等度出血： 直視下生検中2.6% 病巣擦過中 1.2% TBLB中 4.8% 気胸： 病巣擦過中 0.1% TBLB中 4.1%			気胸：TBLB中4% 出血（50cc以上）： TBLB中 2.8%

生検の報告¹⁰⁾、1985年の加藤らのX線透視下肺針生検の報告¹¹⁾、1986年の河野らのCTガイド下肺針生検の報告¹²⁾、1988年の斎藤らの超音波ガイド下肺針生検の報告¹³⁾、1988年のvan SonnenbergらのCTガイド下肺針生検の報告¹⁴⁾、1995年の楠本らのCTガイド下肺針生検の報告¹⁵⁾、1995年の篠原の肺針生検の報告¹⁶⁾を紹介する（表I-F-4）。

気管支鏡、経皮的肺生検とも、全体の調査では1%前後の重篤な合併症の報告もあるが、これにはかなり重症患者への検査も含まれており、特に重大な基礎疾患を有さない検診受診者への検査では重篤な発生頻度は極めて低く、肺がん検診の精密検査として安全に行い得る検査法といえる。

表 I-F-4 経皮的肺針生検の偶発症

報告者	Sinnerら	Toddら	加藤ら	河野ら	加藤ら	van Sonnenberg et al	楠本ら	篠原
報告年	1979	1981	1985	1986	1988	1988	1995	1995
方法	X線 透視下	X線 透視下	X線 透視下	CT ガイド下	超音波 ガイド下	CT ガイド下	CT ガイド下	CT ガイド下
件数	5,300	2,114	1,758	39	90	145	262	306
気胸 うち高度 (脱気症例)	27.2%	31.9%	6.1%	33%	1.1%	42.6%	17.2%	19.9%
	7.7%	10.4%	0.2%	21%		18%		1.3%
血痰・喀血	5.0%		5.5%		5.6%	3.3%		1.3%
肺内出血	11.0%			21%			11.8%	4.2%
播種	0.08%	0%	0.06%	0%	0%		0%	0%
胸水・血胸				8%		1.3%		
ショック			0.06%		0%			0%

c) 胸腔鏡、開胸肺生検の頻度と偶発症

CT等の画像診断でがんが疑われるが、気管支鏡あるいは針生検で確定診断がつかない場合には、最終的に胸腔鏡(VATS) 或いは開胸による生検での術中迅速診断で最終的な診断が行われ、がんであればそのまま1葉の切除とリンパ節郭清が行われる。胸腔鏡は肋間から金属の管を数本胸腔に入れ、肺表面の観察や切除を行うもので開胸による生検より侵襲は少ないものの全身麻酔で行わなければならない、被験者への負担は大きい。森らは343例の3 cm以下の結節について検討している¹⁷⁾。その結果、168例(49%)は画像診断上良性と診断され経過観察が行われたが、その内の1例は実際には転移性の腫瘍であった。140例は気管支鏡或いは針による生検で診断され、原発或いは転移性の腫瘍は118例で、他の22例は良性腫瘍或いは結核腫または他の炎症性疾患であった。残りの35例は気管支鏡等で確定診断が得られず胸腔鏡または開胸生検が行われ、19例は転移を含む悪性疾患であったが、16例は5例の良性腫瘍と11例の結核腫あるいは炎症性腫瘍であった。

一方、胸腔鏡による合併症についてはInderbitziらによって1994年までの全世界でのまとめが報告されているが¹⁸⁾、これによると5,280例中191例(3.61%)に気胸の持続、胸腔内への出血、創部の感染等の合併症が生じ、16例(0.3%)の死亡例があったとしている。死亡の原因は種々であるが、検査後1ヶ月以内の死亡を合併症としているので、必ずしも全例が直接胸腔鏡による死亡ではないと考えられる。

Kaiserら¹⁹⁾およびKransnaら²⁰⁾は、それぞれの施設での最近の合併症を報告しているが、それぞれ266例、348例の中では死亡例は報告されていない。特殊な合併症として胸腔鏡挿入部へのがんの転移が挙げられているが、胸腔内で標本を特殊な袋に包み込んでから摘出することにより、これも防止できるようになった(表I-F-5)。

本邦では、胸腔鏡検査のみの合併症の報告はないが、成毛らによる²¹⁾胸腔鏡手術全体の全国的な調査では5,754例の中で5.6%に何らかの合併症を生じていた。

表I-F-5 胸腔鏡(VATS)の合併症

報告者	Inderbitziら	Kaiserら	Krasnaら
施設	全世界145 施設のまとめ	ペンシルベニア大学	メリーランド大学 メディカルセンター
観察期間	1989-94年	1992年1年間	1991-95年
施行数	5,280	266	348
合併症	191例(3.61%)	10%	14例(4.0%)
死亡	16例(0.3%)	0	0
合併症の種類	空気漏れ: 93 (1.8%) 出血: 23 (0.4%) 肺炎: 13 (0.25%) 無気肺: 10 (0.19%) 感染: 9 (0.17%) 創部播種: 1例	空気漏れ: 10 (3.7%) 出血: 5 (1.9%) 創感染: 5 (1.9%) その他: 3 (1.1%) 開胸移行: 11 (4.1%)	早期合併症 空気漏れ: 3 (0.9%) 出血: 2 (0.6%) 膿胸: 2 (0.6%) その他: 3 (0.9%) 晚期合併症 創部播種: 2 (0.6%) 胸痛持続: 2 (0.6%)

II. 現行の肺がん検診の有効性に関する論文

A. 1970年代に行われた喀痰細胞診と胸部X線検査を組み合わせた肺がん検診の評価のためのrandomized controlled trial

1970年代になって、喀痰細胞診（蓄痰法）とフレキシブル気管支鏡の開発により、肺門部扁平上皮がんの早期発見・早期治療が可能となったため、喀痰細胞診による肺がん検診の有効性を検討するためのRCTであるMemorial Study (A-1)^{1), 2)}とJohns Hopkins Lung Project (A-2)^{3), 4)}が米国国立がん研究所 (National Cancer Institute (NCI)) の共同研究として実施された。また、同じ共同研究の一環として、胸部直接X線検査の有効性も含めて検討するためのMayo Lung Project (A-3)^{5), 6)}も実施された。Memorial studyおよびJohns Hopkins Lung Projectでは、年1回の胸部X線検査と4ヶ月毎の喀痰細胞診検査を実施した検診群と年1回の胸部X線検査を実施した対照群とでは、肺がん生存率および死亡率に差はなかった。Mayo Lung Project (MLP) においては、検診群（4ヶ月毎検診）における肺がん5年生存率（33%）は、対照群（研究開始当初に1970年のMayo recommendationに従いつつ、年1回の肺がん検診受診を勧奨したのみで、毎年督促して受診を勧奨してはいない）における肺がん5年生存率（15%）に比べて高かったものの、両群間の肺がん死亡率に差はなかった。これらの研究から、喀痰細胞診の有効性については否定的な解釈がなされた。一方、胸部X線検査については、対照群も受診していたことから正しい評価はできないものの、対照群において、無自覚のうちに胸部X線検査で発見された肺がん例の5年生存率が約30%と、一般の肺がん患者の5年生存率（約10%）よりも高かったため、有効性について再び議論されるようになった。ちなみにMLPの対照例の有症状発見肺がん例の5年生存率は原著論文の図では0%になっている。

1970年代にチェコスロバキアにおいてもRCTがCzechoslovakian Study (A-4)^{7), 8), 9)}として実施されたが、検診群における肺がん死亡率の減少は認められなかった。しかし、わが国に比べて発見肺がん患者の生存率が低いこと、胸部X線検査の対象となる腺がんの割合が低いことなどの問題点が残る。

表Ⅱ-A 1970年代に行われた喀痰細胞診と胸部X線検査を組み合わせた肺がん検診の評価のためのrandomized controlled trial

研究の名称	A-1 Memorial Study	A-2 JHLP	A-3 MLP	A-4 Czecho Study
著者	Melamed MR, et al.	Tockman MS, et al.	Fontana RS, et al.	Kubik A, et al.
対象 対象の性年齢 喫煙歴 対象者数 介入群：対照群	ボランティア 45歳以上の男 1日1箱以上 4,968：5,072	ボランティア 45歳以上の男 1日1箱以上 5,226：5,161	外来受診者 45歳以上の男 1日1箱以上 4,618：4,593	地域住民 40歳以上の男 B. I. 400以上 3,171：3,174
方法 介入群の検査 検査間隔 対照群の検査 検査間隔 介入群の検診期間 介入群の受診率 対照群の受診率 追跡期間 追跡検査 初回検診例	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 1年毎+4ヶ月毎 X線写真 1年毎 5-8年 63.2% 65.2% 2年 なし 検討に含める	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 1年毎+4ヶ月毎 X線写真 1年毎 6-9年 81% (両群で) 81% (両群で) 不明 なし 検討に含める	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 4ヶ月毎 なし (初回に年1回のX線写真と細胞診の受診を勧告) (-) 6年 75% 約55% (検診外) 1-6年(平均3年) なし 検討から除外	無作為化制御試験 X線写真+細胞診 6ヶ月毎 なし (-) 3年 91.2% 93% 3年 X線写真+細胞診の後、X線写真1年毎 検討から除外
結果 肺がん罹患 介入群・対照群 肺がん死亡 介入群・対照群 5年生存率	144：144 74：82 有意差なし 約35%：約35%	194：202 3.4：3.8 (/1000人年) 有意差なし 約20%：約20% (8年生存率)	206：160 122：115 有意差なし 35%：15%	108：82 64：47 有意差なし 23%：19%
コメント	喫煙に対する喀痰の上乗せ効果をみたものであるが、扁平上皮癌の比率が31%と少なく、喀痰発見例が少なかった。 想定されるlead timeに比較して追跡期間が短い。	組織型の分布が両群でやや異なり、追跡期間が不明で、罹患の把握に問題がありうる。 I・II期でも切除しえない症例があり近年の肺門部扁平上皮癌の非侵襲的治療の進歩が治療に寄与しうる。	対照群も、年に半数以上が胸部X線写真を受診した。 肺がん罹患の差が大きい、over diagnosisのみでは十分説明できず。 両群の罹患と死亡の把握の比較性に疑問有り。	検診発見例においても切除率が34%と低い。 腺癌の比率が低く大細胞癌とあわせて14%。 I期の5生率が41%と低い。 喀痰細胞診はGiemsa染色であり精度が低い。