

## 13 - 4 低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 金子昌弘

### 研究成果の要旨

肺がんCT検診を行っている6施設について各施設の検診の開始年からの年度別に集計し、横断的に肺がんの発見頻度、発見肺がんの病期の変化、経年受診にかかわらず進行がんで治療された例の原因調査を行った。

肺がんの発見頻度には施設ごとの差が大きいが、年齢性別の構成の相違や検診結果の把握率の差の影響が大きいと考えられた。通常の肺がん検診では、一般に男性の肺がん発見率は女性の2倍以上あるが、CT検診の初回例では女性の方が多い。X線での検診では発見肺がんの中で1期の占める率は50%前後であるがCT検診では80%前後と上昇し、特に複数回受診例では高率になっていた。複数回受診後発見例にも非IA期がんがあり、その原因として、がんそのものの特性、不定期な受診間隔、検診機関、精検機関の判断の誤りがあり、確実に早期に発見し治療するためには他の機関との連携も重要である。良性疾患の切除数は初年度には高いがその後低下傾向が見られる。CT検診では冠動脈石灰化、肺気腫、内臓脂肪の発見も容易で、個人の画像を示しての生活指導の効果も大きく、これらを含めた総合的な評価が必要と思われる。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
金子昌弘	国立がんセンター中央病院 医長	低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究
大畑正昭	大畑病院	高速らせんCT検診車による肺がん検診の有用性に関する研究
大松広伸	国立がんセンター東病院 医長	CTによる肺がん検診の精度管理
中川 徹	(株)日立製作所日立健康管理センタ 医長	低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究
新妻伸二	プラーカ健康増進センター 所長	低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究
吉川和明	島根県成人病予防センター 部長	低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究

### 総括研究報告

#### 1 研究目的

がん死亡の中での一位を占める肺がん死亡を減少させるためには、肺がんの罹患率を下げるための禁煙活動、早期発見、新たな治療法の開発があるが、禁煙の効果が出るには長期間を要し、画期的な治療法も出

現しておらず、検診での早期発治療に対する期待は大きい。肺がんの早期発見のためには、自治体において間接撮影と喀痰細胞診による肺がん検診、職場での検診の他にいわゆる人間ドックの中での検診も多く行われている。

自治体での肺がん検診の効果については、集団検診においても各施設で行う個別検診においても、定められた方法を遵守して行えば一定の効果があることは、多くの症例対照研究で既に証明されている。しかしその程度は他の部位のがん検診に比べ低く、より高精度の方法が探されていた。

肺がんは、喀痰細胞診が発見に効果のある肺門部がんと、X線が有効な末梢部がんに分けられる。本邦では欧米に比較して以前から末梢部の肺がんの頻度が高くさらにその比率は増加傾向にある。従って、末梢発生肺がんの早期発見方法の精度向上が強く望まれており、間接X線写真の装置やフィルムの改良や正しい読影技術の普及も行われたが、その進歩は限界に達していると考えられ、それに代わる方法としてCRの導入も行われたが画期的な方法とはなり得なかった。

一方、CTはその開発当初から肺野の微小な陰影の発見能力に優れていることは知られていたが、処理能力や被曝、コストの問題から検診への導入は不可能と考えられていた。しかし低線量高速らせんCTの技術が開発され上記の問題がかなり解決されたことにより、13年前から検診への低線量高速らせんCTの導入が試験的に始まり、その後内外の多くの施設で追試が行われ、通常のX線と喀痰細胞診での検診に比べ肺がん発見率は飛躍的に上昇し、発見肺がんの病期は早く、発見肺がんの予後も良好であることが示されてきた。

しかし、CT検診の使用機種、撮影方法、検診間隔、読影方法、精検方法なども施設によって異なっており、今後、低線量CTによる肺がん検診を普及させていくためには、精度が高くかつ一般的に普及可能な検診方法を確立すると共に、その有用性を示す必要がある。

具体的な今年度の計画としては、8年以上継続してCTでの肺がん検診を1000例以上行っている大畑病院、神奈川県予防医学協会、島根県成人病予防センター、東京都予防医学協会内の東京から肺癌をなくす会(ALCA)、新潟県労働衛生医学協会、日立健康管理センタ、の6施設の協力を得て、CT検診の実際の方法、対象等の調査と、過去の検診データについて初回と複数回に分けての検診結果の調査を行った。また複数回受診例からの発見例で非IA期例の原因の検討もを行い、その防止策の検討も行った。

また検診開始からの年度ごとの発見肺がんの種類、病期などの変化を検討しより精度が高く効果的なCT検診の方法の開発のための検討、更にはCT肺がん検診の副次的な効果としての、肺気腫や内臓脂肪増加

の発見と、その画像を示しての禁煙や食生活改善等の生活指導の効果についても検討を行った。

## 2 研究成果

CT検診の具体的な方法は、基本的な方法は昨年度と同じであるが、1施設においてはCT装置をシングルスライスから4列のマルチスライスCTに変更した。また1施設においては、景気の後退などの影響で企業におけるCT検診の実施が中止になったり、あるいは企業からの援助額が減額され、自己負担額の増額等があった影響で受診者の減少が見られた。

検診の具体的なデータでは、CTによる肺がん検診の年度別のデータについて暦年は無視して、それぞれの施設の開始年度からの年数毎に集計を行い、6施設全体の経年的な変化を初回検診、複数回検診、男女別に検討を行った。6施設の2003年末までの受診者は初回受診者41,219名(男性32,793、女性8,426)、複数回受診者56,651例(男性47,281、女性9,370)、発見された肺がんは初回170名、10万人対412、複数回127名、10万人対224、男女別に発見率を10万人対で見ると、初回男性363、女性605、に対し複数回の男性235、女性171と女性で大きな相違があった。

これを腺癌の占める率で見ると初回男性81%、女性94%、に対し複数回の男性70%、女性88%、また病期IA期の占める率で見ると初回男性71%、女性92%、に対し複数回の男性77%、女性94%であった。複数回受診の男性例を中心に経年的に観察するとIA期の割合、腺癌の占める割合は全体として低下傾向にあることが認められた。

肺がん罹患率は、男性は女性の2倍程度高いと考えられているが、CT検診発見肺がんでは、女性の方が初回は高く、複数回では低くなっている。この原因は女性では比較的発育の遅い腺癌の占める率が多いために、初回検査で多数が発見されるが、その後繰り返し検診を行っても発見頻度は低下するためと思われる。一方男性では腺癌以外の発育の早い肺がんの率も高いために、複数回受診での発見率は高く、また病期も進んだ例が多くなると考えられる。

また複数回受診での4年目まで、IA期の率や腺癌の率が高いのは二つの原因が考えられる。第一は診断基準等が確立しておらず、本来初回検診で発見されるべき症例の診断が遅れていたためであり、第二は、個々の施設での治療の基準が変化してきており、微少な腺がんと思われる症例に積極的な切除が行われなくなったためと考えられる。病巣全体が淡いすりガラス状

の濃度のみからなる、野口分類のAタイプの陰影に対しても当初は積極的に切除が行われていたが、最近はいずれの施設においても、このような腺癌は2cm以下で切除すれば100%治癒することがわかって来たので、1cm前後のこのような陰影に対しては、直ちに切除を行わず、一定期間経過観察を行う施設が増えたため、相対的にIA期例が少なくなったものと思われる。

複数回受診中の非IA期の原因としては、がんそのものの発育が非常に速く、定期的に受診しているにもかかわらず前回全く異常を指摘できない部位に進行がんが出現した場合、受診者側の原因として定期的に受診しなかった、あるいは直ちに精検機関に受診せず治療開始が遅れた場合、検診時の読影で指摘すべき陰影を指摘できなかった、あるいは指摘はしたががん以外の疾患と判定されてしまった場合、がんを疑い精検機関に紹介し受診したが精検機関での診断あるいは治療が遅れた場合などが考えられる。

今回集積された複数回受診発見で非IA期肺がん中、原因が明らかになった23例を検討したところ、11例は小細胞がんなどの非常に発育の早い、検診にはなじまないと思われるがんであった。3例は前回の検診から2年以上あけての受診でいずれもヘビースモーカーであった。5例は検診機関での誤判定または見落としであり、4例は精検機関での診断の遅れと考えられた。

今後、複数回受診例からの非IA期例を減少させる方法を検討すると、非常に発育速度の速い小細胞癌に関しては不可能という見方もあるが、一方では4-5次気管支の閉塞が見られた部位に、半年後に1.5センチの結節が出現し切除の結果IA期の小細胞癌であった例も経験している。各個人の喫煙歴や年齢などを加味した肺がんリスク別に見た適正な受診間隔を設定することで、発育の速いがんもある程度カバーできるものと思われる。

さらにそのような超ハイリスクの症例に対しては定期的な受診の勧奨を積極的に行い、早期の小細胞癌の画像を意識しながら読影することで早期診断が可能になると考える。

検診機関での誤判定等は各施設での検診開始の比較的早期に発生しているが、学習効果で最近は減少傾向にある。当初は微小な肺がんの出現時期の画像を十分に理解していなかったためと思われる。検診機関内部では二重、三重読影を確実に行うことと、検診機関内部だけでなく新たに検診を開始する機関に向けて

も積極的に情報を開示し指導を行うことで今後の減少が期待できる。

精検機関での診断治療の遅れも、比較的初期に多く見られた。当初は肺がんの切除は原則として術前に気管支鏡や経皮的な針生検によりがんの確定診断をつけてから開始することが多かった。しかしCTでのみ発見される陰影は微小なため術前の確定診断が困難な例が多く、これらの検査でがんが証明できないため経過観察を行っている内に増大してしまった例が見られた。最近では高分解能CTである程度強く肺がんが疑われる例に対しては積極的に開胸生検が行われることが多くなり、また画像診断の精度もあがり良性疾患への開胸生検の率も減少してきた。従って検診機関と精検機関が密接な連携を取り合って、治療が遅れることのないように監視するとともに、治療機関も積極的に情報を検診機関に還元することで、検診機関の判定医の精度も向上し、これにより診断、治療の遅れは回避できるものと考えられる。

個別の研究として、大松らは東京から肺がんをなくす会のデータを用いて予後の解析を行っている。CT導入前後での比較では導入前の5年生存率が50%であったのに対し、導入後は80%に上昇しており、特にCT導入後においてもCTのみ発見例とX線写真にも異常が認められた場合を比較し、前者が統計学的にも明らかに生存率が高いこと、有意差は示せなかったが、複数回受診後の発見例の予後が良い傾向にあることなどが示された。

さらに大畑らは結節が発見された場合、できるだけPETの撮影を行い、小型の充実性陰影の鑑別に有用性のある可能性を示している。金子も文献的な考察から、すりガラス状の部分を含まない結節影の場合、良性病巣が大半であるが、悪性の場合には小細胞癌や大細胞癌など発育の速い悪性度の高いがんの可能性が高く、あまり間隔を開けての経過観察は好ましくなく、PETにて開胸生検を行うかどうか決定するのは非常に有意義と考えている。

読影に関して、新潟、島根、神奈川では医師だけでなく放射線技師にも参加を求め、技師の読影レベルを向上させている。シングルスライスCTの場合、異常所見が指摘されると、まず高分解能CT撮影が行われ、その結果で要精査あるいは経過観察などの最終判定になるが、そのために受診者は再度撮影のために受診しなくてはならない。新潟では技師が撮影時に異常があるかどうかを判断し、異常があればその部の高分解

能CT撮影を同時に追加している。これにより被検者の再度の受診の手間も省け、また読影も効率よく行うことができるようになってきている。その結果、改めでの呼び出し例はほとんど皆無になっている。

一方、中川らはCT検診画像を用いて肺気腫や内臓脂肪の評価も行っている。肺気腫は高齢者のQOL低下の大きな原因になっており、それ自他直接の死因にはならなくとも肺炎や気管支炎での死亡の大きな引き金になっていることは周知の事実である。肺気腫の進行に関してまだ病理学的不明確な部分もあるが、疫学的には明らかに喫煙との因果関係が認められ、禁煙は肺気腫の治療の第一歩とされている。しかし現実には禁煙の達成はかなり困難であるが、肺気腫の症例に対し、本人の画像を示しての禁煙指導を行うとその達成度は非常に高いとされている。禁煙は肺がん予防にも役立つことは当然なのでCT検診の場を使つての禁煙指導も今後は必要なものとおもわれる。

さらに胸部の断面をわずかに足側までのばすことにより内臓脂肪の多寡も容易に判定できる。同じ体脂肪の量であっても内臓脂肪、あるいは内臓肥満の例は高血圧、狭心症、糖尿病などのリスクが明らかに高いことも既に知られている。腹壁の皮下脂肪の量などは比較的容易に測定できるものの内臓脂肪は直接測定することができないのでCTやエコーが用いられる。被曝の問題はあるにしても再現性などの点からCTでの評価は有用と考えられる。

これも喫煙と同様に、本人の画像を示しながらの食事療法や運動療法の指導の達成度は高いとされている。糖尿病やその合併症の減少は医療費の削減にも多少貢献するのではないかと考えられる。

CTは機種そのものの進歩が著しく当初はシングルスライスで開始されたが、その後4列、16列、32列のマルチスライスへと進化しつつあり、欧米でのCT検診はほとんどがマルチスライスCTで行われている。さらに最近では5秒間の半回転で撮影可能なコンピームCTも既に市販されており、コンピュータを使つての診断支援や3D画像、経時的な変化を加味した4D画像表示の開発も行われている。

従つて医師側の診断や判定の基準も大きく揺れ動いており、前述のようにシングルスライスCTの導入後からの数年間においても、当初はきわめて淡いすりガラス状の陰影をできるだけ微小な時期に発見し切除することが肺がん死亡の減少に貢献すると信じられたが、まもなくそのような切除は over diagnosis

であろうとの考えが支配的になり、むしろ最近では大半が良性である小型の充実性陰影の中から、いかに早く予後の悪い扁平上皮がんや小細胞がんを選び出すかに関心が集まっている。

CT検診に関する現在の最大の問題は、その有効性の証明にあることは明らかであるが、このような新しい技術が刻々と検診の中に取り入れられている中で、その効果を評価するのは、かなり限界があると言わざるを得ない。

### 3 倫理面への配慮

CT検診は未だ研究的な検診技術でありその効果は完全には証明されていない。従つて受診者に対しては、単に発見率や発見例の予後の良好さを説明するのではなく、新たな検診の研究に参加してもらうという点を十分に説明し、理解が得られ同意した人のみが受診をしている。

説明の方法、担当者、同意の確認についてはそれぞれの機関の独自の方法で行われている。

各検診機関での検診受診者のデータに関しては、一定の方法で集計したデータのみを提出してもらい、それらを統合して検討を行っている。従つて、肺がん症例はもちろん、全受診者に関しても、各個人を特定できる情報が検診機関以外に出ることは無いように配慮している。

### 研究成果の刊行発表

#### 日本語論文

1. 金子昌弘、他．わが国におけるCT肺癌検診変遷と現状 臨床放射線、49：353-359,2004
2. 柿沼龍太郎、金子昌弘、他．胸部CT検診での結節の診断基準、臨床放射線、49：369-376,2004
3. 金子昌弘、他．がん検診におけるFDG-PETの役割、臨床放射線、49：873-879,2004
4. 金子昌弘、大松広伸、大畑正昭、中川 徹、新妻伸二、吉川和明．低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究、胸部CT検診、11：87-90,2004
5. 松井英介、金子昌弘、他．顕微鏡CTによる末梢気道・肺病変の形態解析、胸部CT検診、11：129-135,2004
6. 中園智昭、金子昌弘、他．胸部CT検診読影の実際（幕張にて肺がんをなくす会）、胸部CT検診、11：

### 13 - 4 低線量CTによる肺がん検診の有用性に関する研究

- 209-211,2004
- 7 .金子昌弘、他 .肺癌検診の意義、内科、95:20-23,2004
- 8 .楠本昌彦、金子昌弘、他 .小型肺結節のCT診断 呼吸器科 6:214-222,2004
- 9 .金子昌弘 .ヘリカル CT : がん検診計画ハンドブック、三木一正・渡邊能行 (編) 56-59,2004
- 10 .金子昌弘 .本邦におけるCT検診の歴史とその広がり : 低線量CTによる肺癌検診の手引き .低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会 (編) 19-21, 2004
- 11 .大松広伸 .小型肺癌の発見 : 確定診断の進め方と問題点、日本胸部臨床、62 : 694-70,2004
- 12 .大松広伸 .胸部CT画像のCAD、Innervision、12、2004
- 13 .大松広伸 .「肺がんの検診」 - 有効性と限界 病理と臨床、21:477-480,2004
- 14 .名和 健、中川 徹、他 .「CT肺気腫」定量評価ソフトウェアの開発、胸部CT検診、 11 : 104-107,2004
- 15 .草野 涼、中川 徹、他 .胸部CT検診画像におけるCT肺気腫自動解析装置を用いた非喫煙者成人肺野の自動評価、胸部CT検診、11 : 108-113,2004
- 16 .中川 徹、他 .胸部CT検診のための比較読影システムの開発、胸部CT検診、 11 : 136-138,2004
- 17 .中川 徹 .微小結節の診断の現状と展望-胸部CT検診5年間の成果と検出肺野孤立性結節の経過観察の検討-、胸部CT検診、11 : 183-188,2004
- 18 .織田秀一郎、中川 徹、他 .日立健康管理センターにおける胸部CT検診を契機に発見された肺結核および非結核性抗酸菌症症例、胸部CT検診、11:191-195,2004
- 19 .草野 涼、中川 徹、他 .胸部CT検診の実施状況と課題 - 画像読影のpitfall-、胸部CT検診、11 : 200-208,2004
- 20 .山本修一郎、中川 徹、他 .CTによる内臓脂肪面積自動診断ソフトの開発と初期使用経験、MEDIX、41 : 15-20,2004
- 21 .中川 徹 .CTによる集団検診-肺がん検診・内臓脂肪検診を中心として-、医学物理、24 : 1-21,2004
- 22 .中川 徹、他 . <胸部> CADによる診断支援技術の開発、INNERVISION,19:40-42,2004
- 23 .島田哲雄、新妻伸二、他 .肺紋理適応型フィルタを使用した腫瘍性陰影検出法、胸部CT検診、11 : 140-144,2004