

## 17-2 低線量 CT による肺がん検診の効率化とその基準の作成に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 土田 敬明

### 研究成果の要旨

1. 喫煙状況の客観的把握と事後調査を行ない、検診を禁煙支援の場として活用するための基礎的データの解析を行い、検診時の禁煙支援の効果を確認したが、禁煙率は不十分でありさらなる検討を要する。2. 5年ごとのCT検診とその間の間接撮影による検診というシステムが有効であるかどうかの検証を行った。現時点では試行開始からの期間が短く有効性の検討には至っていないが、経済的負担の大きいCT検診の回数を減らすことができれば、経済効率の高い肺がん検診が実現できると考えられる。3. CT検診で発見された陰影について、その取り扱いの基準の妥当性について評価するため、低浸襲で効果的な確定診断方法について検討を行った。まず、Virtual Broncho Image (VBI) および簡易 3D-CT によるナビゲーションの有効性について検討した。また、組織の採取方法として、大口径針によるCTガイド下肺生検の有効性について検討した。これらの検討の結果、VBI や 3D-CT によるナビゲーションにより経気管支生検の精度が改善したが、無駄な経過観察や開胸生検を減らすことができるかどうかの検討には至らなかった。また、OCT の有用性について検討を行ったが、optical biopsy の実現にはさらなる検討が必要と考えられた。

### 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
土田 敬明	国立がんセンター中央病院 医長	
小田 純一	* <sup>1</sup> 新潟県立がんセンター 部長 * <sup>2</sup> 燕労災病院 部長	低線量 CT による肺がん検診の効率化とその基準の作成に関する研究
楠 洋子	* <sup>3</sup> 大阪府立成人病センター 課長 * <sup>4</sup> 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 部長	間接撮影による従来型検診と CT 検診の併用効果に関する研究 肺がん CT 検診における画像所見と確定診断に関する研究
川村 雅文	慶応大学医学部 講師	
名和 健	日立総合病院 医長	
坪井 正博	* <sup>5</sup> 東京医科大学医学部 助手 * <sup>6</sup> 東京医科大学医学部 講師	末梢肺病変の確定診断に関する研究 有効的な CT 検診に関する研究 効果的な肺がん検診に関する研究

\* 1: 平成17年4月1日～平成17年9月30日

\* 2: 平成17年10月1日～平成18年3月31日

\* 3: 平成17年4月1日～平成17年8月30日

\* 4: 平成17年9月1日～平成18年3月31日

\* 5: 平成17年4月1日～平成17年10月31日

\* 6: 平成17年11月1日～平成18年3月31日

## 研究報告

## 1 研究目的

肺がんによる死亡はがん死の中での1位になっており、今後も増加することが予想されている。一般にがんは、早期に発見し早期に的確な治療を行えば予後は良好と考えられている。しかし、肺がんの場合、自覚症状が現れてからの治療では、ほとんどのケースで手術等の根治的な治療を行うことが困難である。肺がんの治療成績向上のためには、無症状の時期に発見し治療を行うことが重要と考えられている。

本邦ではCT検診が試行されており、低線量高速らせんCTによる検診で肺がんが早期に発見されるという報告がなされるようになった。しかし、被曝等の問題などが指摘されており、有益性に関しては未だに議論されているところである。また、CT検診で発見された微小陰影においては、すりガラス濃度を呈する病変(GGO)に関しては、柿沼班の報告から年1回のCTによる経過観察が妥当という結論がなされているが、GGOを呈さない充実性濃度を呈する結節(solid nodule)の取り扱いについては議論の分かれるところである。Solid noduleはGGOと異なりがんであった場合には脈管浸襲が存在する可能性が高く、可能であれば病理診断を行うことが望ましいと考えられる。病理診断の手段として経気管支生検や経皮針生検が挙げられるが、これらの方法は信頼性、特に陰性的中率が十分でなく、CTによる経過観察になったり手術による生検が行われたりしている。

本研究では、低線量高速らせんCTによる肺がん検診の有益性を検証するとともに、効率的に肺がん検診を行う基準を確立し、有害事象を最低限に抑えて、全国的な肺がん死亡数を減少させることを目的とする。

## 2 研究方法

低線量CTによる肺がん検診を効率的に行うための基準を作成することを目標とし、下記の1-4につき検討した。

(1)低線量CTによる検診と禁煙支援を併用することによる効果について検証を行った。そのために、喫煙状況の客観的把握と事後調査を行ない、検診を禁煙支援の場として活用するための基礎的データを集積し、その解析

を行った。

(2)低線量CTによる検診のコスト・ベネフィットに関して、間接撮影との併用でCT検診導入コストを抑えながら、検診精度を向上させる方式の効果について検証を行った。

(3)CT検診で発見された微小陰影について、その取り扱いの基準の妥当性について評価を行った。要精検とされた陰影に対する取り扱いについて検討した。症状のない検診患者のQOLを損なわない、低浸襲でより効果的な確定診断方法について検討した。まず、組織の採取方法として、大口径針によるCTガイド下肺生検の有効性について検討した。さらに、経気管支肺生検を有効に行うため、Virtual Broncho Imageおよび簡易3DCTによるナビゲーションの有効性について検討を行った。また、さらに低浸襲な確定診断法としてのoptical biopsyの有効性および実用性についての検討を行った。

(4)上記(1)-(3)の結果を総合し、従来の低線量CTによる肺がん検診との比較を行い、より効率的に検診を行うための基準につき検討を行った。

## 3 研究成果

(1)低線量CTによる検診と禁煙支援を併用することによる効果について検証

日立健康管理センタにおける胸部CT検診、肺気腫性変化に着目した個別禁煙支援、その他の包括的対策を評価することにより、検診における禁煙支援のあり方を検討した。胸部CT検診受診対象者(50歳以上)のうち388名が禁煙しており(表1)、今回の検討対象における禁煙者全体の54.5%を占めていた。CT検診そのものが禁煙にどれだけ寄与したかを測定することは困難ではあるが、特に60歳代における高い禁煙率を見ると何らかの影響を与えている可能性は高いと考えられる。また、検診時の禁煙指導はCOPDの一次予防としての効果も示唆されたが、今後の経過観察が必要であると考えられた。

(表1)	禁煙	喫煙継続	禁煙率
30歳台	56	346	13.9%
40歳台	268	1686	13.7%
50歳台	232	1079	17.7%
60歳台以上	156	272	36.4%
合計	712	3383	17.4%

(2)低線量CTによる検診の間接撮影との併用による方式の効果についての検証

新潟県では従来の胸部間接撮影を用いた肺がん検診に

追加する方式で、5年に1回の節目検診を用いたCT検診の試行が弥彦村で3年前から実施されており、昨年からは日本肺癌学会が策定した「低線量CTによる肺癌検診のあり方に関する合同委員会見解2003」に従った方式での試行が神林村で開始されている。すなわち、弥彦村では通常の間接撮影と高危険群に対する喀痰細胞診検診に加えて、平成14年は50才から65才、平成15年以降は40才から70才までの5才ごとの節目検診としてCT検診を実施している。これに対し神林村ではより頻回なCT検診を実施することとして、通常の肺がん検診に加えて40才から75才の受診者には、高危険群では毎年それ以外は当初の2年間は連続してCT検診を実施、その後は3年おきに実施する計画として平成16年よりCT検診を開始している。これら二つの地域で試行されたCT検診成績には検診の受診率および肺がん発見率に違いが認められた。両地域のCT検診の比較を表3に示す。この相違の原因としては受診者構成がかなり異なっていることが大きな原因と考えられるが、対象地域における検診に対する意識の違い、従来行われていた検診の精度の違い、自己負担の有無などが影響している可能性もあり、今後の検討とさらなるデータ集積が必要と考えられた。

【両地域のCT検診成績の比較】	
• CT検診受診率(CT検診受診者数/間接検診受診者数)にかなりの違いがある。(弥彦村:45%,神林村:10%)	
• 弥彦村のCT検診受診率は毎年ほぼ同じ(40-50%程度)だが、神林村ではH17年の受診率が大きく増加している(H16年7%→H17年13%)。また、神林村の経年受診率は85%と比較的高い。	
• 受診者構成がかなり異なっている。(年齢、性別、高危険群の割合)-神林村の方が受診者年齢が高く、男性が多く、高危険群の割合が高い-	
• 肺がん発見率に違いがある。(弥彦村:272-GGO経過観察例からの発見例-, 神林村:767,いずれも10万対)	

表3

(3)CT 検診で発見された微小陰影における取り扱い基準の妥当性についての評価

CT から作成した Virtual Broncho Image (VBI) が実際の経気管支鏡下肺生検 (TBB) の診断支援として有用であるか否かを検討した。50 症例 51 部位に対して VBI を併用した。透視下で陰影が不可視の症例は 5 例あり、そのうち 1 例では組織診断がついた。まだ確定診断がついていないか、あるいは陰影消失により良性と診断された症例を除く 29 例中 11 例に VBI-TBB で診断が付いた。現時点で有用性の評価は出来ないが、検査時間の大幅な延長は不要で、非熟練医にとっても陰影を捉えるのに遜色はなかった印象はある。TBB の診断支援として簡易 3DCT によるナビゲーション (3DCT-TBB) の有効性についても検討を行った。42 症例に対して 3DCT-TBB を行い、従来の TBB と比較して感度が 6%、陰性的中率が 9%それぞれ改善した (表 4, 5)。ただし、症例数が少なく、ランダムイズもされていないため評価にはさらに検討を要すると考えられる。

【CT検診成績の比較(~H17)】		
	弥彦村(H14-H17)	神林村(H16,17)
CT受診者(男/女)	367(142/225)	* 391(292/99)
高危険群(CI600以上)	53(14%)	157(40%)
CT受診者/間接受診者要精検数(率)	45% 71(19%)	10% 81(21%)
発見肺癌(率-10万対)	**1(女:272)	3(男:767)
GGO症例(率)	8(2.2%)	6(1.5%)
GGO+肺癌症例(率)	9(2.5%)	9(2.3%)

\*391: 受診者数(率)はH16年138(7%)からH17年253(13%)と急増  
H16年受診者138名のうちH17年117名(経年受診率85%)が受診  
\*\*1: GGO経過観察症例が増大し、手術で肺癌(野口分類typeB)

表2

	悪性腫瘍	良性
生検陽性	23	0
生検陰性	3	16

感度 88.46% 陰性的中率 84.21%

表4: 3DCT ナビゲーションを併用した TBB の成績

	悪性腫瘍	良性
生検陽性	125	0
生検陰性	26	78

感度 82.78% 陰性的中率 75.00%

表5：3DCTナビゲーションを併用しないTBBの成績

TBBでは十分な組織または細胞の採取が必要であるが、optical biopsyの概念を用いると生検することなく病理診断と同等の精度の診断が期待される。Optical biopsyの方法としては、optical coherence tomography (OCT)が期待されている。本研究では、切除肺7例および臨床例5例に対してOCTを行った。本研究は、内視鏡的OCTの臨床例を呈示した世界で初めての報告である。現行のOCTでは低倍率の組織像に相当する断層像を得られることが示された。今後、細胞レベルの解析が可能かどうかを検証する必要がある。

十分な組織を採取する方法として、経皮的肺生検も有望な手段である。スリガラス様陰影を呈するいわゆるGGO病変ではある程度の期間経過観察が可能なatypical adenomatous hyperplasia (AAH)やadenocarcinomaの野口分類type A, type Bと、すぐ手術を行うべきtype C以降の病変を生検検体から鑑別診断することも期待される。更に将来的にはこのような肺内小型病変に対し外経約4mmの外筒を正確に誘導する技術を確立することで、確定的な診断のついたAAHや野口分類type A, type Bの腺癌に対し非手術かつ非放射線による局所治療法(各種物理的手法によるablation治療)の道を開くことを目指している。また結核を中心とする炎症性結節性陰影については病理学的あるいは細菌学的な確定診断がその後の治療に直結するため重要であるにもかかわらず、従来の細径の生検針では組織量が十分でなく確定診断が得られにくかった。十分な量の組織を採取するために、大口徑生検針による組織採取を行った。23例に対して大口徑生検針による組織採取を行った。この生検肺癌組織を用いて細胞培養を行い、抗癌剤感受性試験を14例に試みたところ10例で抗癌剤感受性試験に成功した。このことは本法により採取された検体を用いてその腫瘍に関して遺伝子学的あるいは細菌学的な検討が可能であることを示している。

#### (4)まとめ

肺がんの環境因子として最も明白であるのは喫煙である。CT検診の際の喫煙者に対する禁煙支援は、禁煙が有効になされれば肺がんの1次予防として期待される。本研究では対象者の22.3%で禁煙を達成した。禁煙支援をしていない層では禁煙を達成したものは13.8%であり、禁煙支援による影響が考えられるが、禁煙支援をしても禁煙達成率は十分とは言えずさらなる検討が必要と考えられた。しかし、肺がんによる死亡を減少させる最も有効な手段は禁煙と考えられ、これを効率的に行うことにより肺がん死亡を効率的に減少させることができると考えられる。

CT検診自体の効率化としては、2通りの方法が考えられる。1つは対象者を選別することであり、もう1つはCT撮影の頻度を減らすことである。前者については、CT検診の対象となる肺がんは腺癌であり、高リスク群を選別する有効な方法は現時点ではないと思われるが、遺伝子解析やプロテオーム解析によるリスク因子の発見や、malignant associate changeによる高リスク群の選定の可能性が期待される。本研究では後者の方法について検討を行っているが、5年ごとのCT検診とその間の間接撮影による検診というシステムが有効であるかどうかの検証を行っている。現時点では試行開始からの期間が短く有効性の検討には至っていないが、経済的負担の大きいCT検診の回数を減らすことができれば、各自治体にも無理のない肺がん検診が実現できると考えられる。

CT検診で発見されたsolid noduleにおいて経気管支生検の精度を改善させる方法については、VBIや3D-CT等のナビゲーションによりかなり改善されることが期待されたが、症例数の集積が十分でなく、今後の検討を要すると考えられる。また、大口徑針による生検では十分な組織を採取する方法として有効と考えられ、一部の病変では開胸生検に変わる手技として期待されるが、やはり症例数の集積が十分でなく、今後の検討を要すると考えられる。OCTは今後optical biopsyが可能かどうかの検討が必要であるが、細胞レベルの解析が可能であれば開胸生検に変わる手技として期待される。

#### 4 倫理面への配慮

本研究における倫理面での配慮は、個人票登録でのプライバシー保護に関して、厚生労働省疫学研究所の指針、臨床研究に関する倫理指針など関連指針を遵守し、本研究にかかわる全てのスタッフにプライバシー保護に関する教育を徹底した。また、各施設からの報告は、原則的

に数値データおよび画像データのみとしており、個々の症例の個人情報集積は行わなかった。従って、個人を特定できるデータの流出はないと考えている。

研究成果の刊行発表  
外国語論文

1. Kawamura M., et al., Local control of lung tumors by percutaneous fluoroscopic computer tomography guided cryoablation. Proc J Clin Oncol 23 (16S): 666s, 2005.
2. Izumi Y., Kawamura M., et al., The acute effects of transthoracic cryoablation on normal lung evaluated in a porcine model. Ann Thorac Surg 79: 318-22, 2005.
3. Izumi Y., Kawamura M., et al., Superficial contact cryoablation attenuates experimentally created lung air leakage. Cryobiol 51: 306-10, 2005.
4. Tsuboi M., et al., Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. Lung Cancer. 49: 387-94, 2005.
5. Kobayashi T, Tsuchida T., et al., A flexible endoscopic surgical system: first report on a conceptual design of the system validated by experiments. Jpn J Clin Oncol 35: 667-71, 2005.
6. Simizu K, Tsuboi M et al., Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2cm and revealed by ground-glass opacity at CT. Lung Cancer 51:173-9, 2006.
7. 楠 洋子, 呼吸器診療のコツと落とし穴: 中山書房、東京、p101-103、2006.
8. 楠 洋子, 呼吸器疾患を探る一肺がん検診: 河野修興(編)、永井書店、東京、p37-43、2005.
9. 金子昌弘、土田敬明、ほか、肺癌検診の意義. 内科. 95: 20-23, 2005.
10. 小林寿光、土田敬明、ほか、CTガイド下気管支鏡による末梢肺病変の診断. 気管支学. 27: 302-306, 2005.
11. 土田敬明、ほか、縦隔・肺門部病変に対するCTガイド下気管支鏡生検. 気管支学. 27: 110-113, 2005.
12. 名和健、ほか、CT肺気腫の縦断的検討, CT検診 13(2), 2006 (投稿中) .

日本語論文

1. 楠 洋子、大阪府におけるがん検診—大阪府における肺がん検診(平成14年度.)、187-230、2005.
2. 楠 洋子、CT検診で発見された肺結核、胸部CT検診 12: 96-106、2005.
3. 楠 洋子、肺がん検診における読影のピットホール、胸部CT検診 12: 107-116、2005.
4. 中山富雄、楠 洋子、他、各種がん検診から学ぶ精度管理—肺癌、肺癌 45:183-187、2005.
5. 川村雅文、肺野末梢病変に対する物理学的ablation