

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 神奈川県立がんセンター 坪井正博

研究成果の要旨

1. 低線量 CT 検診の画像について撮影条件を変えて評価、検討した。Single-slice 時 25mas 程度でも検診読影に十分耐える画像を得られ、被曝線量の低減に Multi-slice 化は有効と思われた。2. 「繰り返し低線量 CT 検診」に関する検討では、65 歳以下の喫煙者に関しては、繰り返し CT 検診を毎年受診していても、66 歳以上の喫煙者に比して I 期以外の非早期肺癌で発見される可能性が有意に高い（ハザード比 2.8 倍）こと、喫煙集団では 5 年以上継続した後に進行期肺癌の割合が有意に減少（ステージシフト）することが明らかになった。3. CT 検診で発見された陰影について、Virtual Broncho Image (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。4. 低線量 CT 検診の適切な集団の設定と経過観察計画を策定する目的で前向き研究を計画し、プロトコールコンセプトが多施設共同試験グループで承認された。ただし、試験は金銭的支援がなくなったため中止した。

研究者名および所属施設

分担研究課題

| 研究者名 | 所属施設および職名 | 分担研究課題 |
|------|-------------------|-------------------------------|
| 坪井正博 | 東京医科大学医学部 准教授 | 効果的な肺がん検診に関する研究 |
| 関 順彦 | 帝京大学医学部 講師 | 繰り返し低線量 CT 検診の有効性および個別化に関する研究 |
| 滝口裕一 | 千葉大学医学部 講師 | 早期発見肺がん患者血清中バイオマーカーの検索 |
| 土田敬明 | 国立がんセンター中央病院 医長 | 3D-CT ナビゲーションによる経気管支生検の検討 |
| 名和 健 | 日立総合病院 医長 | 有効的な CT 検診に関する研究 |
| 西井研治 | 岡山県健康づくり財団附属病院 院長 | 低線量 CT による肺がん検診の効率の実施方法の検討 |

H20年4月1日 - H21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、いくつかのコホート研究をもとに低線量高速らせん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の策定、確立を目指した前向き研究を検討する。最終的には、低線量CT検診の導入によりその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。

特に本年度は、いくつかのコホート研究のデータを基に低線量CTの検診対象や至適検診間隔を推定して、効率化の基準策定の足がかりをつかむことに主眼をおいて研究を推進する。可能であれば、以前の研究班で策定した基準を用いた前向き研究の試験デザインを検討し、研究実施計画書の策定に取り組む。

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1-7につき検討した。

(1) 現喫煙者および過去喫煙者の40歳以上男女で、かつ現行の間接X線による検診で異常を認めなかった受診者を対象に某市で行われた低線量CT肺がん検診のデータベースをもとに、①早期肺癌の発見率が高い集団の選択、②適正な精検率、③被ばく線量の低減化等について検討した。

(2) 定期健康診断・総合健康診断を受診した従業員を対象とした同一職域で繰り返し実施されたCT検診の成績をもとに、標準化死亡比(SMR)を用いて肺がん死亡率の推移を検討した。

(3) 過去15年間地域住民検診において間接撮影検診を

受診された住民総数37,741名を対象(5年以内の有検診歴割合は81.7%)にCT検診と間接撮影との併用による検診精度の向上効果とその問題点を検討した。

(4) 某住民検診のデータベースをもとに、CT検診発見肺がんと、通常の単純X線検診発見肺がんを比較し、早期発見肺がんの特徴の抽出を検討した。

(5) 高度喫煙者を多数含む健康診断受診者のデータベースをもちいて、①肺癌を早期癌の状態で見出すために必要なサイズの限界点、②真の高危険群の同定、③適切な個別化検診のモデルを検討した。

(6) CT検診で発見された微小陰影について、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として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。さらに、3断面CTガイド下における経皮的肺針生検の有用性についての検討を行った。

(7) CT発見肺がん経過観察症例を対象にした前向き研究を検討した。

3 研究成果

(1) ①適切な検診対象：X線では異常なし診断された集団を対象に低線量CTを行ったところ、10万対803.9と高い発見率が得られ、発見効率は保たれていた。②間接X線検診受診後のCT検診では、初回受診者にもかかわらず8.3%と比較的妥当な精検率であった。③従来Single-slice時50masで撮影していたが、25mas程度でも検診読影に十分耐える画像を得ることができた。

現行のレントゲンによる検診で見えない肺がんを見つけることがCT検診の役割であるとすれば、間接X線では異常なしとなる集団を対象とすべきと考えられる。現行の肺がん検診でも発見肺がんの50%は5年生存しており、早期で発見できない残りの50%をCT検診で効率よく発見するのが、cost-benefitが高いと思われる。CT検診のOver diagnosisについては無作為化比較試験での生存率・死亡率比較が必要である。見落としなく肺がんを発見するためには高い精検率もやむを得ないが、対策方検診として導入を考える場合、どの程度の精検率が許容できるのか、引き続き検討する必要がある。

(2) 初回検診は1525例が受診し、精検率は7.2%であり、60例の肺がんが確定診断された。発見率は0.386%であり、I期がん割合は90%であった。一方、繰り返し検診は延べ40045例が受診し、精検率は1.1%と低く、31例の肺がんが確定診断された。I期がん割合は100%

であった。検診回数別の受診者数と発見率（%）を下表に示す。

| 回数 | 1回 | 2回 | 3回 | 4回 | 5回 |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 受診者 | 15525 | 10995 | 8573 | 6613 | 4843 |
| 発見率 | 0.386 | 0.091 | 0.093 | 0.121 | 0.021 |

| 回数 | 6回 | 7回 | 8回 | 9回 | 10回 |
|-----|-------|------|------|-------|-----|
| 受診者 | 3271 | 2359 | 1663 | 1023 | 705 |
| 発見率 | 0.061 | 0 | 0 | 0.098 | 0 |

肺がんによる従業員死亡数は前期群 14 例、後期群 5 例であった。1999 年、2004 年の全国人口動態統計を基準とした SMR は前期群 60.6（95%信頼区間：-10.4~131.7）に対して後期群は 20.3（-25.3~77.9）であり、後期群において全国統計と比較し有意に低値であった。

0 歳以上を対象とした繰り返し検診は明らかに効率が低下した。重喫煙者以外は、肺がん対策としての胸部 CT 検診は逐年で行う必要性は低いと考えられる。職域における CT 検診は在職中の肺がん死亡減少に寄与する可能性がある。

（3）CT 検診と間接撮影との併用による検診精度の向上効果とその問題点の検討：新潟市住民検診では、15 年間の間接撮影による検診受診者総数は 237,741 名で、5 年以内の有検診歴割合は 81.7%という受診者構成であった。間接読影の結果は有所見者数 25,713 名、比較読影後の要精検者数 12,765 名で精検受診率は 97.0%、喀痰細胞診単独発見例を除いた発見肺がん症例数は 288 例で発見率は 10 万対 121、1989 年から 1999 年までの肺がん標準化発見比は、男 0.73、女 1.28、全体 0.90 だった。発見肺がんの臨床病期は I 期症例が 77.8%を占めており、手術症例を集計した臨床・術後病期でも I 期症例が 68.4%を占めていた。治療方法としては手術が行われたものが 220 名で切除率は 76.3%、完全切除率は 69.8%となっており、5 生率 65.7%、10 生率 60.4%で、手術症例の 5 生率 81.4%、10 生率 74.6%だった。今回の成績は従来報告されている間接撮影による検診成績と比べ、肺がん発見率、発見肺がんの I 期割合、手術切除率、発見肺がんの生存率とも良好な成績である。これには二次検診への積極的な CT 導入とフィードバックによる精度管理が寄与したと考えられ、CT の肺がん検診への導入方式を考える上で意義の結果である。この成績を一次検診として CT 検診を導入した場合と比較すると、今回の間接検診結果と同等の救命数を得るためには、間接検診受診者の約半

数に対して CT 検診を実施する必要がある、その検診コストや労力は大きなものとなる。

（4）千葉県某市において X 線検診を行い、その過程で発見された肺がんを X 線検診発見肺がんとし、その X 線検診で異常が指摘されなかった受診者から希望を募り CT 検診を行って発見された肺がんを CT 検診発見肺がんとした。

X 線検診には延べ 22,720 人、CT 検診には延べ 3,305 人が参加した。肺がん発見率はそれぞれ 0.044%と 0.454%であり、後者は前者の 10 倍高感度であった（詳細なデータを table 1 に示す）。X 線検診発見肺がんよりも CT 検診発見肺がんの方がより早期であり、生存データも優れていた。一方 CT 検診発見肺がんには非喫煙者や女性患者が多く、また画像所見から高分化型腺がんと思われる肺がんを高率に発見しており、早期というだけでなく、生物学的に予後良好と考えられる肺がんをより多く発見していた。CT による肺がん検診は世界中で注目され議論の多いところであるが、近く米国とヨーロッパで 2 つの大規模なランダム化比較試験が終了し、数年後には結果が発表される予定である。本研究は CT で発見される肺がんは生物学的に予後良好なタイプが多く、従って死亡率の低減効果を観察するには十分長いフォローアップ期間が必要であることを示唆した。しかし上記ランダム化試験はいずれもフォローアップ期間が 5 年と短く、このような研究デザインでは CT 検診の有効性は過小評価される可能性を示した。効率的な肺がん検診の実施にあたり参考にすべき情報であると考えられる。

（5）①CT 検診発見肺癌のサイズは早期癌の予測因子であり、繰り返し CT 検診では 15mm 以下の肺癌を発見するように努めることが、90%以上の確率で I 期肺癌の発見へとつながる。②65 歳以下の喫煙者に関しては、繰り返し CT 検診を毎年受診していても、66 歳以上の喫煙者に比して I 期以外の非早期肺癌で発見される可能性が有意に高かった（ハザード比 2.8 倍）。すなわち、非高齢者における生物学的癌リスクに対する現行の繰り返し検診の限界点かもしれない。③喫煙集団における繰り返し CT 検診は 5 年以上継続した後に、特に腺癌において進行期肺癌の割合が有意に減少（ステージシフト）した。その恩恵は特に喫煙女性に強いが、65 歳以下の喫煙者に関しては例外となることが明らかになった。

（6）CT 検診で発見された微小陰影における効果的かつ低侵襲な確定診断法についての評価

CT 検診で発見された肺野結節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 3 次元 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。すなわち、長径2cm以下の肺野孤立性結節における経気管支生検の際には、3次元画像を用いたナビゲーションを行うことが推奨される。

(7) 喫煙者あるいは高齢者といった従来の high risk groupに加えて、通常X線検査に引っかからないCT検診発見肺がん、特にCT発見されるすりガラス(GGO)病変を呈する肺がんのリスク因子を同定し、GGO病変の臨床的な特性(自然経過)を解明すること、さらに早期肺(腺)癌の血清診断マーカーを同定することを目的に、「CT発見すりガラス陰影(pure GGO)を呈する病変の自然経過を調査する観察研究; GGO follow-up study」を西日本がん臨床研究機構に提案し、コンセプトが承認された。研究の目的: 胸部薄切CT画像上すりガラス陰影(GGO)のみを呈する病変の経過観察を行い、これらの病変の臨床的な特性(自然経過)を解明することを目的とする。加えて、と早期肺(腺)癌の血清診断マーカーを同定すること、本病変の主な発見動機となるCT検診の適切な集団の設定と経過観察計画を策定することを副次的に検討する。

主評価項目: GGO病変の変化率。*: 「変化の定義; 増大もしくはconsolidation, indentation, notchingなど悪性所見の出現」

対象: 本試験の対象は高分解能CTにおいてpure GGOを有する患者である。

* (2cm以下の病変を有し、かつ、初回診療段階で切除の方針としなかったすべての患者を対象とする。)

方法: 1. GGO病変を示す患者が来院した際には薄層CTによる病変評価を行い、初回登録と早期診断マーカー採血を行う。

2. 病変が増大もしくはconsolidation, indentation, notchingなど悪性所見の出現した時点、もしくは

(JCOG0802/WJOG4706LもしくはJCOG0804/WJOG4707Lに登録されて) 切除となった時点で経過観察終了とする。切除となった場合には術前に採血を行い、術後3ヶ月程度を目安にサイド採血を行う。

3. 経過観察例では、CT検診学会ガイドラインに沿ったCTでのfollow upを行う。

病変が消失した場合にも経過観察終了とする。

病変が不変な場合は、経過観察継続とする。

なお、本病変の主な発見動機となるCT検診の適切な集団の設定と低線量CTによる経過観察計画を策定することを副次的に検討する研究でもあった。

4. まとめ

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。

一方で、CT検診の対象となる肺がんは腺癌が想定され、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。本研究ではCT撮影の頻度を減らす方法について検討を行っている。低線量らせんCTによる逐年検診の結果からの試算では間接撮影による従来型の検診と比較してある程度の肺癌死亡数減少に寄与するものと算定された。

低線量CT検診の効率化のためには、喫煙者あるいは高齢者といった従来の high risk groupに加えて、通常X線検査に引っかからないCT検診発見肺がん、特にGGO病変を呈する肺がんのリスク因子を同定することが肝要である。また、予想される肺がんの悪性度、生物学的特性の違いにより検査間隔が変わる可能性があることから、繰り返しCT検診の至適検査間隔を推敲することが急務である。

CT検診で発見された肺野結節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、長径2cm以下の肺野結節における経気管支生検の際には、3次元画像を用いたナビゲーションを行うことが推奨される。また、経皮肺針生検では3断面CTによるガイドが期待されるが、さらなる比較試験が必要である。

5. 倫理面への配慮

患者のデータの利用にあっては「臨床研究に関する倫理指針」「厚生労働省疫学研究的指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 2) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。
- 3) 前向き研究を計画、実施する場合には、研究実施計画書(プロトコール)のIRB承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。

なお、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、個々の症例の個人情報の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。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Akata S, Tsuboi M, et al., Evaluation of chest wall invasion by lung cancer using respiratory dynamic MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 52:36-39, 2008
2. Travis WD, Tsuboi M, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 3:1384-90, 2008
3. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J*. 33:426-35, 2009
4. Seki N, et al. Lung cancer with localized ground-glass attenuation (GGA) represents early-stage adenocarcinoma in nonsmokers. *Journal of Thoracic Oncology*. 3:483-90, 2008
5. Endo C, Seki N, et al. Patient-perceived barriers to the psychological care of Japanese patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 38:653-60, 2008
6. Okuyama T, Seki N, et al. Cancer patients' reluctance to disclose their emotional distress to their physicians: a study of Japanese patients with lung cancer. *Psychooncology*. 17:460-5, 2008
7. Eguchi K, Seki N. *Diseases of the Chest. Imaging Diagnosis Based on Pattern Classification*. Chapter 4: Radiographs of intrapulmonary lesions with decreased radiolucency 6. Nodular shadow: Solitary nodular shadow 1 and 2. Thieme, Athena: 2008; 81-100.
8. Fujikawa, A., Takiguchi, Y., et al., Lung cancer screening - comparison of computed tomography and X-ray. *Lung Cancer*, 61: 195-201, 2008.
9. Mizuno, S., Takiguchi, Y., et al., Chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Respirology*. 14:377-83, 2009
10. Tada, Y., Takiguchi, Y., et al., Gene therapy for malignant pleural mesothelioma: presence and future. *Oncology Res*, 17:239-46, 2008.
11. Kasai T, Takiguchi Y, et al. Dual-time point scanning of integrated FDG PET/CT for the evaluation of mediastinal and hilar lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed as operable by contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol*. 2009 May 14. [Epub ahead of print]
12. Morikawa M, Tsuchida T, et al. The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *J Nucl Med*. 50:81-7, 2009
13. Demura Y, Tsuchida T, et al. Usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosing disease activity and monitoring therapeutic response in patients with pulmonary mycobacteriosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36:632-9, 2009
14. Seki N, Tsuchida T, et al. The adenocarcinoma-specific stage shift in the Anti-lung Cancer Association project: Significance of repeated screening for lung cancer for more than 5 years with low-dose helical computed tomography in a high-risk cohort. *Lung Cancer*. 2009 May 28. [Epub ahead of print]

日本語論文

1. 金子昌弘、土田敬明、診断機器の現状と将来の展望 気道領域、*日本気食会報*、59:439-444、2008
2. 土田敬明、小林寿光、肺癌に対する内視鏡診断法の進歩、*医学のあゆみ*、224:1052-1055、2008
3. 土田敬明、末梢気道病変に対するCTガイド下経気管支生検：肺癌の臨床、加藤治文、西條長宏、福岡正博、小林紘一、海老原善郎、井内康輝、早川和重（監修）、篠原出版新社、東京、2008
4. 土田敬明、気管支鏡検査で、どのように肺がんの確定診断をするの？：肺がんケアQ&A、加藤治文（監修）、総合医学社、東京、2008.