

低線量 CT 肺癌検診の有効性評価

中山富雄¹・鈴木隆一郎¹

要旨—— **目的**. 低線量 CT は, 肺癌発見率の向上・発見肺癌の腫瘍径の小型化・I 期例の増加・高い生存率という点で注目されている. しかしこのような症例単位での研究は, 偏りの影響を受けやすく, 癌検診の評価としては, 癌死亡率をエンドポイントとした疫学研究が必要である. **方法と結果**. Japan Lung Cancer Screening Study (JLCCS) は, 肺癌死亡率をエンドポイントとするコホート研究である. 1995 年から行われた CT 検診の受診者 46,733 人と単純 X 線検診受診者 91,970 人を登録し, 2002 年まで追跡している. **結論**. この研究結果に加えて, 高い要精検率・高い費用・放射線被曝という三つの不利益を解消することが, 低線量胸部 CT 検診にとっての課題であり, 解決されない状況での普及は推奨できない. (肺癌. 2006;46:871-876)

索引用語—— 肺癌検診, 低線量 CT, 死亡率

The Evaluation of the Effectiveness of Low Dose Helical Computed Tomography Screening

Tomio Nakayama¹; Takaichiro Suzuki¹

ABSTRACT—— **Objective**. The low dose helical computed tomography (LDCT) screening for lung cancer is attracting attention because of its high detection rate, ability to detect small tumors, and high survival rate of detected cases. However, an epidemiologic study in which the endpoint is cancer mortality is necessary to evaluate the effectiveness of cancer screening because these case studies have easily contaminated biases. **Method and Result**. Japan Lung Cancer Screening Study (JLCCS) is a cohort study that compared the lung cancer mortality rates of CT screened group and chest X-ray screened group as an endpoint. Since 1995, 46,733 people registered in the CT screening group and 91,970 people registered in the chest X-ray screening group, and they were followed up until 2002. **Conclusion**. There is a problem to cancel three disadvantages such as high dose examination rate, cost and radiation exposure in addition to the results of this study for LDCT screening. The spread of the LDCT screening for lung cancer cannot be recommended until this problem is solved. (JLCC. 2006;46:871-876)

KEY WORDS—— Lung cancer screening, Helical CT, Mortality

1. はじめに

低線量 CT 検診は, 1993 年に「東京から肺癌をなくす会」で開始されて以来,¹ 肺癌対策の切り札として, 我が国ばかりではなく世界でも大変注目されている. 国内で

は研究ばかりではなくすでに, 府県あるいは市町村の事業として CT 検診を実施する地区も見られてきた. 肺癌検診の今後の展開を検討する上で, CT 検診の evidence を整理し, 現状の方向性について検討するものである.

¹大阪府立成人病センター調査部.

別刷請求先: 中山富雄, 大阪府立成人病センター調査部疫学課,
〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

¹Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan.

Reprints: Tomio Nakayama, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Summary of the Low-Dose Helical CT Screening

		ALCA	Nagano	ELCAP	Hitachi
Study participant					
age (years old)		40-79	40-	60-	50-69
smoking		smoker		smoker	
Beginning of the study		1993	1996	1993	1998
First screening	Participants	1,611	5,483	1,000	7,956
	Cancer detected	14	23	27	36
	Detection rate (%)	0.87	0.42	2.7	0.44
	Mean tumor size (mm)	19.8	15.1	13.8	17.0
	Stage IA (%)	71	91	81	78
	5-year survival (%)	76.2	-	-	-
Repeated screening	Total participants	7,891	8,303	1,184	5,568
	Cancer detected	22	37	7	4
	Detection rate (%)	0.28	0.45	0.59	0.07
	Mean tumor size (mm)	14.6	12.0	12.1	16.0
	Stage IA (%)	82	86	71	100
	5-year survival (%)	64.9	-	-	-

ALCA: Anti-Lung Cancer Association, ELCAP: Early Lung Cancer Action Project.

2. CT 検診に関する過去の報告

Table 1 に代表的な CT 検診に関する報告をまとめた。¹⁴ 対象となる集団の性・年齢・喫煙状況・人種等が異なるため発見率等は異なるが、今までの報告に共通したことは、①初回の CT 検診の癌発見率は胸部単純 X 線検診の数倍に相当する、②腫瘍径 1 cm 前後の小型腺癌が多数発見される、③臨床病期 I 期例が約 70~80% を占める、等である。生存率については Sobue らの報告¹ しかないが、発見肺癌の予後が極めてよいことに関しても、ほぼ周知の事実であろう。

3. 癌検診の評価方法とバイアス

「CT 検診の発見率が胸部単純 X 線検診の数倍になる」という表現は、「胸部単純 X 線検診では放置すれば 1 年以内に顕在化する肺癌の大半を発見できてなくて、CT 検診ではそれらをすべて発見できる」という意味ではない。従来 1 年以内に顕在化する肺癌に対する胸部単純 X 線の感度は 71.6~75.0%^{5,6} と報告されている。したがって「CT 検診の発見率が…数倍になる」という表現は、「放置すれば数年以内に顕在化するかもしれない肺癌を、CT 検診は 1 回で発見している」という意味である。一般に腫瘍倍加速度は時間を変数とした指数関数に沿って増大すると言われている。⁷ Figure 1 に示すように、胸部単純 X 線で発見しうる腫瘍の大きさは腫瘍倍加曲線の傾きの強いところに相当し、CT でのみ発見しうる大きさは、逆にこの曲線の傾きのゆるやかな部分に相当すると考えられる。腫瘍倍加速度の傾きがゆるやかなほど、

発見可能前臨床期 (preclinical detectable duration) は大きく延長する。定期検診を行った場合、発見可能前臨床期が長ければ、この期間内に検診を受診する確率が高くなるので、発見される確率も上昇する (length bias)。このように腫瘍倍加速度の遅いものほど発見率は向上しやすい。このように腫瘍倍加速度の遅い癌の術後生存率が極めて高いことから、検診の効果も高いと誤解しやすい。しかし、腫瘍倍加速度の遅いものは逆に放置しても顕在化するまで時間がかかるものであり、健在化しないままに他の病気で先に死亡するかもしれない。これを over-diagnosis bias と呼ぶ。以上のように発見された癌の特性を無視して、ただ予後のみによって検診の手法を評価することは、誤った解釈につながる。

癌検診の評価方法を、Table 2 にまとめた。現状では低線量 CT 検診には、症例研究までの成績しか報告されておらず、感度・特異度といった検診で発見できなかった癌を踏まえた評価さえも、いまだ報告されていない。

4. Japan Lung Cancer Screening Study の概要

我が国で開発された CT 検診の有効性評価に関しては、平成 11 年度に老人保健事業推進費等補助金「肺癌検診における高速らせん CT 法の効果評価研究」班が組織され、ランダム化比較試験を含んだ研究計画書が作成された。ランダム化比較試験の実現に向けて当時の厚生省老人保健課は相当なる努力を図ったものの予算上の問題からついに実現には至らなかった。その代わりとして、すでに行われた CT 検診受診者を追跡するコホート研究計画が実現化し、平成 13 年度に 21 世紀型医療開拓推進

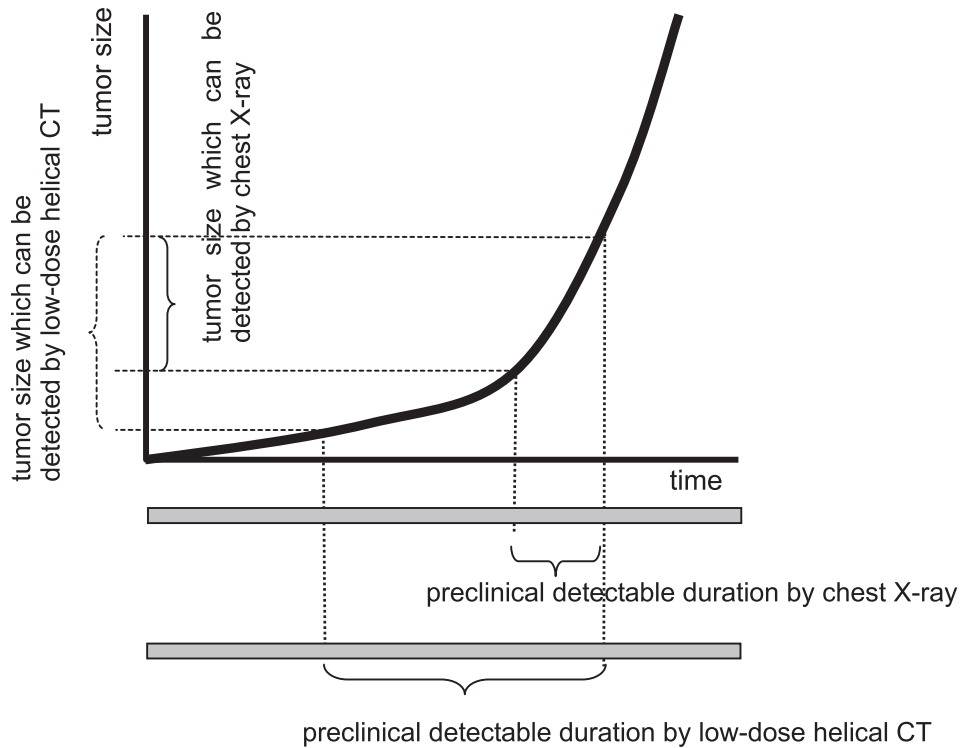


Figure 1. The curve of the relation between tumor size and time, comparing preclinical detectable duration by chest X-ray with that by low-dose helical CT.

Table 2. Study Design to Evaluate Cancer Screening

Method	Study design	Endpoint
Experimental study	Randomized controlled trial	Mortality reduction
Observational study	Cohort study	Mortality reduction
	Case-control study	Mortality reduction Sensitivity/Specificity Survival rate
	Case study	Resectability The rate of early stage Tumor size

費等補助金「がんの罹患高危険群の抽出と予後改善のための早期診断及び早期治療に関する研究」班が組織され、平成 16 年度からは第 3 次対がん総合戦略研究事業「革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究」班と名を替え、研究を行っている。

研究デザインを Figure 2 に示した。低線量 CT 検診を 40 歳以上で少なくとも一度受診したものを“CT 検診群”とし、同じ時期に単純 X 線検診を受診し CT 検診を以後受診しなかったものを“通常検診群”と定義した。追跡は主に住民基本台帳により異動を確認し、死亡者については、総務省からの許可を得た上で、人口動態調査死亡小票の閲覧を行い、死因を把握した。Table 3 に各 9 地区

の両群の登録者数を示す。CT 検診群に 46,733 人、通常検診群に 91,970 人が登録されている。Table 4 に 2002 年末までの追跡状況を元に得られた粗死亡率を示す。一見、肺癌死亡率は男女とも CT 検診群の方が通常検診群よりも下回っているように見えるが、全死因に関しても同様の傾向が見られる。本研究は、ランダム化比較試験のように両群の性・年齢・喫煙を調整した研究ではなく、受診者をできるだけ制限なく登録した研究のため、両群の登録者の性・年齢・喫煙の分布には明らかな差がある。したがって粗死亡率の比較はあまり意味をなさず、今後層別化分析や多変量解析が必要となる。

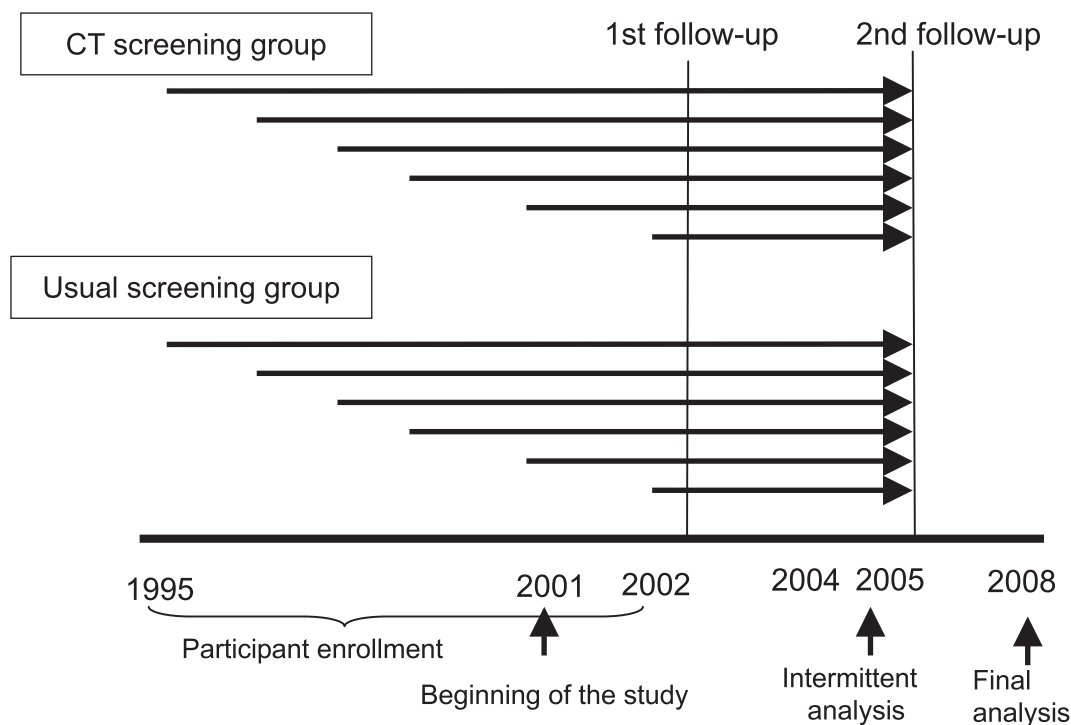


Figure 2. The Japan Lung Cancer Screening Study.

Table 3. Study Participants of Japan Lung Cancer Screening Study

	CT screening group		Usual screening group	
	Male	Female	Male	Female
Chiba	2,031	2,333	3,475	7,541
Tokyo	927	942	4,371	5,117
Hitachi	8,218	1,902	0	0
Niigata	5,306	1,323	7,972	4,147
Kanagawa	1,300	527	3,389	6,359
Osaka	2,766	1,925	4,181	9,201
Nagano	4,200	3,573	7,341	15,090
Okayama	827	57	1,168	122
Ehime	4,034	4,542	4,539	7,957
Total	29,609	17,124	36,436	55,534

Table 4. Crude Mortality of Japan Lung Screening Study

	CT screening group		Usual screening group	
	Male [104,055]	Female [59,078]	Male [179,246]	Female [283,881]
Lung cancer	76 (73.0)	10 (16.9)	180 (100.4)	61 (21.5)
All causes	683 (656.4)	163 (275.9)	2,103 (1173.2)	1,362 (479.8)

[]; follow-up(person-years). (); mortality per 100,000 person-years.

Table 5. Effective Doses at Chest X-ray Examination for Adult Male

Modality	Settings	Tube current (mA)	Effective dose (mSv)	
Miniature photofluorography	Screening	3.9	0.07	ref 12)
SDCT	Screening	50	1.40	
SDCT	Clinical	100	2.74	ref 13)
MDCT (4-lows)	Clinical	127	10.02	
MDCT (16-lows)	Clinical	175	9.36	
MDCT (4-lows)	Screening	50	3.94	
MDCT (16-lows)	Screening	50	2.74	

SDCT: single-detector computed radiography, MDCT: multi-detector computed radiography.

* ; These effective doses were estimated from the data of MDCT in the clinical setting based on the advice of Dr Nishizawa.

5. CT 検診に伴う不利益

CT 検診に伴う不利益については、開始当初より次の三つのことが問題視されてきた。

①過剰な要精検率

今までの報告例によると要精検率は2~25%と報告されており、従来の単純X線撮影の2~4%に比べてはるかに大きく、またバラツキが大きい。たとえ癌発見率が0.3% (10万対300) であっても、要精検率が10%であれば、要精検者100人中97人は癌ではなかったことになり、この97人に対して無駄な精密検査と精神的ダメージを与えることになる。検診はあくまで無症状者を対象にするもので、有症状で病院を訪れる患者とは異なった対応が必要であり、要精検率はできうる限り低いものでないと運用できない。

②高いコスト

従来の単純X線検診は、極めて安価であり、1件あたり1,000~1,500円程度にすぎなかった。しかしCTは精密検査機器として開発されたものであり、高機能高価格なものが中心であるため、一般的には1件あたり平均8,200円程度で運用されている。⁸ このような高額では検査の普及を図ることは困難であり、検診に特化した低機能低価格機種の開発が必要である。

③放射線被曝

一般に、日本人の年間平均自然放射線被曝は2.4 mSv、年間平均医療放射線被曝は2.25 mSvとされている。⁹ 従来、放射線の健康影響は100 mSv未満では疫学的に確認されていないものの、国際的には100 mSv未満であっても影響があるという立場 (linear non-threshold theory : LNT 仮説) が採用されている。最近出された日本の医療放射線被曝に警鐘を投げかける二つの報告を紹介する。一つは2004年にLancetに掲載されたイギリスと14カ

国の医療放射線被曝を比較した分析である。この論文によれば日本人はX線検査を年間平均1,000人対1,477件受けていると推定されており、日本人の癌死亡の3.2%が医療放射線被曝によるものと推定している。¹⁰ また2005年にBritish Medical Journalに掲載された15カ国原子力発電所従事者のコホート研究によれば、原子力発電所従事者1人あたりの累積平均被曝線量は19.4 mSvで、白血病を除く全癌死亡について、1 Svあたりの過剰相対リスクは0.97 (95% 信頼区間: 0.14~1.97) で、統計学的有意に死亡リスクが上昇したと報告されている。¹¹ この二つの論文は、方法論上にいくつかの大きな問題があり、その結果については懐疑的な意見も多いが、従来、医療用放射線被曝に対して寛容であった我が国の医療全体に冷や水をかけるようなものであった。さて、CT検診の被曝はどうであろうか? Table 5に男性を対象とした実効線量を示す。^{12,13}

従来用いられてきた間接撮影法は0.07 mSvと非常に低い線量であるが、低線量CTはシングルディテクターで1.40 mSv、マルチディテクターで2.74~3.94 mSvと推定されている。精密検査としての高分解能CTはおそらくシングルディテクターで約3 mSv、マルチディテクターで10 mSv以上と推定される。線量をどこまで軽減できるか、高分解能CTによるfollow upをどこまで減らすことができるかが、CT検診にとって極めて大きな課題である。

6. まとめ

低線量CT検診の有効性には、いまだ症例研究程度のevidenceしか存在せず、無症状者を対象とした“検診”としての運用・普及は時期尚早と言わざるを得ない。癌検診の有効性評価としてevidence levelの高い感度・特異度や死亡率減少効果等については、今後の報告を待たさ

るを得ない。一方不利益としての過剰な要精検率, 高いコスト, 高い放射線被曝についてもいまだ解決には至っていない。これらの問題を解決しない限り, 現状では低線量 CT 検診を推奨することはできない。

REFERENCES

1. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20:911-920.
2. Sone S, Li F, Yang ZG, 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.
3. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-159.
4. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002;122:15-20.
5. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, et al. Sensitivity and specificity of lung cancer screening in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1991;82:1069-1076.
6. 佐川元保, 斎藤泰紀, 高橋里美, 他. 高危険群における喀痰細胞診と胸部 X 線写真を併用した肺癌集検の感度と特異度. *肺癌*. 1994;34:1-5.
7. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1956;76:988-1000.
8. 中山富雄. 胸部 CT 検診研究会全国集計—呼吸器—. 胸部 CT 検診. 2005;12:265-266.
9. 放射線の影響がわかる本. 斎藤 修, 編集. 東京: (財)放射線影響協会; 2000:2-3.
10. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004;363:345-351.
11. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. Cancer risk of after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ*. 2005;331:77-80.
12. 岡本英明, 宮崎正義, 米田晃敏, 他. CT 肺癌検診の被曝線量. *日本放射線技術学会雑誌*. 2001;57:939-946.
13. 西澤かな枝, 森慎一郎, 大野真理, 他. 国民線量推定のための基礎調査委員会報告書. 東京: (財)放射線影響協会; 2004:167-172.