

The 25th Lung Cancer Mass Screening Seminar

胸部 CT 検診による放射線発がんリスクの議論に答えて —低線量 CT は安全な検診といえるのか—

仲田佳広¹・島田義也¹

Response to the Argument on the Risk of Cancer with Chest CT Screening: Is Low-Dose Chest CT Safe?

Yoshihiro Nakada¹; Yoshiya Shimada¹

¹National Institute of Radiological Sciences, Medical Exposure Research Project, Japan.

ABSTRACT — The steady increase in the annual number of chest CT screening has become a worldwide concern because of its associated risk of lung cancer. Epidemiological studies, however, have shown that repeated exposure to low-dose radiation does not increase the risk of lung cancer. In addition, a recent randomized controlled study on chest CT screening has shown its usefulness for reducing lung cancer mortality. We reviewed the risk of lung cancer after repeated exposure to low-dose radiation, the efficacy of chest CT screening, and device technology for reducing the irradiation dose.

(JLCC. 2012;52:1064-1067)

KEY WORDS — Low-dose chest CT, Lung cancer risk, Risk and benefit

Reprints: Yoshiya Shimada, National Institute of Radiological Sciences, Medical Exposure Research Project, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan.

要旨 — がん死亡率第一位である肺がんを減らすために、胸部検診では従来の胸部 X 線検診に加え、CT による検診も全国的に始まっている。一方で放射線診療による医療被ばくは年々その総線量が高くなっており、ここ数年ピークとなっている。放射線診療においては患者のベネフィットがリスクを上まわらなければならない。反復被ばくによる肺がんリスクは小さいこと、また CT 検査

の撮影線量の低減化が進んでいることに加え、最近、無作為割付比較試験によって低線量 CT が肺がん死亡率を低下させることが報告され、肺がん CT 検診のベネフィットが注目されている。

索引用語 — 低線量胸部 CT、肺がんリスク、リスクとベネフィット

1. はじめに

CT 装置が 1970 年代に開発されて以来、現在世界では約 40,000 台以上の装置が稼働している。そのうち日本では 2008 年において約 12,000 台が導入されている。CT の 1 検査あたりの被ばく線量は X 線撮影に比較して高く、CT 検査の回数によっては将来の発がんリスクの増加が懸念される。¹ わが国の撮影件数は年間 4,500 万件である。¹ わが国で急速に CT 検査が普及し始めた理由の 1 つは、確定診断のツールとして医師や患者からの

ニーズが高いことであろう。一方で慣習による不必要と思われる画像検査（とりあえず、念のため）や、X 線撮影感覚での依頼も少なからずあると思われる。装置の性能向上により短時間撮影が可能となったことで、撮影件数は増加傾向にあったが、近年は頭打ちになってきている。² CT 検査の普及に伴い診断における線量が多くなったことから、検査に関わる全てのスタッフが医療被ばく低減について考えるべきである。IAEA (International Atomic Energy Agency) は、放射線検査において 3 つの A (Awareness, Appropriateness, Audit) の重要

¹独立行政法人放射線医学総合研究所医療被ばく研究プロジェクト、別刷請求先：島田義也，独立行政法人放射線医学総合研究所医

療被ばく研究プロジェクト，〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1.

表1. 各放射線検査の実効線量 (ICRP 2007年勧告)³

放射線の種類	放射線加重係数
光子, X線, γ線	1
電子線 (β線)	1
陽子線	2
α粒子, 重粒子線	20

表2. 各臓器の組織加重係数 (ICRP 2007年勧告)³

組織	組織加重係数
骨髄, 乳房, 結腸, 肺, 胃	0.12
生殖腺	0.08
甲状腺, 食道, 肝臓, 膀胱	0.04
骨表面, 皮膚, 脳, 唾液腺	0.01
残りの組織・臓器	0.12
合計	1.00

性を指摘している。

本稿では、肺がん死亡率に対してその有効性が議論となっているCT検診について、そのリスクと有用性、今後の展望について考える。

2. 放射線影響の分類

放射線被ばくの人体への影響は、原爆被爆（ガンマ線の全身単回被ばく）やチェルノブイリ事故による被ばく（ヨウ素131の内部被ばく）、職業上の被ばく、医療での被ばく（多くは局所の反復被ばく）の調査から明らかになってきた。人体への影響は、確定的影響 (deterministic effect) と確率的影響 (stochastic effect) に分けることができる。確定的影響には、不妊や脱毛、血液細胞の減少などが含まれる。これらの症状は、ある程度以上の線量の被ばくで相当数の細胞が死ぬことが原因で発生し、被ばく後数日から数ヶ月で発症する。この線量をしきい値といい、それぞれの症状によって異なるが、一番小さなしきい値は男性の一時的な不妊で100~150 mGyである。一方確率的影響は1つの細胞の突然変異に起因し、被ばくした本人の影響としてのがんや白血病と、子孫にあらわれる遺伝的影響がある。通常、数年から数十年後にリスクの増加がみられる。ヒトの場合、遺伝的影響はほとんど報告されていない。確率的影響は放射線のみが発症の原因とは言えない影響であるので、因果関係を証明するのはむずかしい。

3. 被ばく線量依存性

放射線発がんのリスクは、一般に線量に比例して増加する。これをLNT仮説もしくはLNTモデル (linear non-threshold: 直線閾値なし) と呼ぶ。このモデルは高線量域で当てはまるが、100 mGy以下の低線量域では適合するかどうかは今も議論されている。これは、低線量放射線に特有の応答として、DNA修復能の活性化や適応応答、バイスタンダー効果、遺伝的不安定性などの現象があるからである。これらの生体応答は、単位線量あたりの放射線の影響を大きくも小さくもする。この低線量域がまさに医療被ばくの線量域と合致するので、今後ますます低線量影響について研究を進める必要がある。

4. 実効線量

放射線の線量を示す単位にはさまざまなものが使われている。医療で利用される放射線の種類にはX線、ガンマ線、ベータ線、アルファ線、電子線、陽子線、中性子線、重粒子線などがある。まず、物質や生体組織が吸収したエネルギーをあらわす物理線量が“吸収線量”である。単位は、グレイ (Gy, J/kg) である。同じ吸収線量を受けても、アルファ線や重粒子線はX線に比べ生体への影響が大きいことが知られている。そこで各々の放射線に重み付けをして、吸収線量に放射線加重係数 (W_R) を乗じた“等価線量”がある (表1)。³ 単位はシーベルト (Sv) である。

また、放射線の影響 (発がんリスク) は組織・臓器によっても異なる。例えば、原爆被爆者の調査結果によると、被ばくによる過剰症例は、胃がん、乳がんが続いて肺がんが多い。⁴ ICRP 2007年勧告では防護のリスク計算のために表2のように組織加重係数を提示している。

線量限度の遵守や、診療の最適化の目的で用いられるものが“実効線量”である。被ばくした組織や臓器ごとに、(吸収線量 (Gy) × 放射線加重係数 × 組織加重係数) を計算し、全身について合計した線量が実効線量になる。単位は等価線量と同じシーベルト (Sv) だからややこしい。吸収線量や等価線量は、それぞれの臓器 (部位) の線量を示しているのに対し、実効線量は全身被ばくに換算したリスクを示す線量である。実効線量は、全身被ばくや局所被ばくの比較、外部被ばくと内部被ばくが混在していても加算することができるので防護目的には便利である。ただし、年齢や性を考慮していない防護上の線量なので、個人や集団の発がんリスクや過剰人数の増加には使ってはいけないと書かれている。³

5. 反復被ばく

医師や診療放射線技師の職業被ばくは、5年間に100 mSv (平均20 mSv/年)、1年で最高50 mSvを超えないように線量限度が設定されている。しかし患者の医療被ばくについては線量限度がなく、診療上必要と認められ

表3. 日本の各放射線検査の平均患者線量¹

撮影部位	平均実効線量 (mSv) (最小～最大)	
	日本	先進17ヶ国
頭部CT	2.4	2.4 (0.8～7.8)
胸部CT	9.1	7.8 (1.7～11.50)
腹部CT	12.9	12 (3.7～21.4)
脊椎CT	nd	5.0 (2.7～8.5)
骨盤CT	10.5	9.4 (7.0～10.5)

nd: データなし.

れば何度でも撮影が行われる。これは放射線診断や治療による患者の便益が明らかであり、利用を制限することが許されないからである。「よい治療はよい診断から、よい診断はよい撮影から」である。とはいえ、診断領域の検査の中でもCTは1回あたりの放射線量が多く、線量の低減についてさかんに議論されている(表3)。¹

放射線検査は傷病の状態によっては1回とは限らない。確定診断のために検査を行い、その後のフォローアップのために何度か撮影する場合がある。例えば1回あたり10 mGyのCT撮影を毎年施行すると、10年で100 mGyになる。全身100 mGy以上の1回の被ばくは、発がんリスクの増加がわずかであるが観察される線量である。しかし反復被ばくの場合、同じ線量であれば単回被ばくに比べ生物影響が小さくなることが知られている(分割効果)。放射線によって損傷したDNAは短時間の間に修復されるので、線量を分割することによって1度に多くのDNA損傷ができることがないからである。例えば、原爆被爆者の肺がん死亡の相対リスクは1 Gyの被ばくで、1.75(男性が1.40で女性は2.10)であるが、⁵ 結核治療の際に透視を何度も行い反復被ばくした患者の肺がんの標準死亡比は0.8であった。⁶ 後者の場合、1回あたりの線量は約10 mGy、総線量で平均0.84 Gyの被ばくである。つまり、反復被ばくの場合は、1 Gy近くの総線量でも肺がんリスクは増加しなかったことを示唆している。同様な結果は、カナダの結核患者の調査でも確認されている。⁷ 脊柱側弯症の治療患者においても、線量は少ないが、4年にわたり平均23回の反復被ばくで平均の合計線量として41 mGyの被ばくの場合で、肺がんリスクの増加は認められていない(相対リスクは0.77)。⁸ 動物を使った実験では、照射の間隔は1日でも30日でも発がん率は同様に下がったことから、分割の間隔を1日置くだけでリスクが小さくなると考えられる。⁹

胸部の被ばくでは、乳腺もリスク臓器となる。結核治療患者の乳がんの相対リスクは1.29(平均被ばく線量が0.79 Gyなので、1 Gyあたりだと相対リスクは1.4)であり、肺がんと異なり反復被ばくでもリスクが増加した。⁶

原爆被爆者の場合、相対リスクは1 Gyで2.5であるので、同じ線量であれば単回被ばくに比べ反復被ばくはリスクを軽減することを示唆している。乳がんの場合、留意したいことは、低年齢ほど影響の度合いは大きいということである。20歳未満の相対リスクは1.9～2.8、40歳以降では1.06である。¹⁰ 中高年以降の反復の被ばくであれば、肺がん、乳がんのリスクは、原爆被爆の線量反応関係から推測される値より相当小さいと予想される。

6. リスクとベネフィット

医療における放射線利用にはリスクとベネフィットがある。リスクは前述したように主に被ばくによる発がん率の増加である。診断におけるベネフィットとは言うまでもなく病気の発見と病気の性状を知ること、がんの早期治療が可能となることや、治療法の選択や治療の経過観察に役立つことである。当然、検診に用いる場合、ベネフィットの値がリスクの値より大きくなければならない。マンモグラフィによる乳がん検診は、乳がん患者の死亡率を下げた成功例である。

わが国における肺がん検診は、胸部単純X線検査と高リスク群に対する喀痰細胞診の併用である。¹¹ このシステムの導入による死亡率の低減は海外の研究では否定的であった。¹² わが国では適切に行うことができれば効果が認められるとされ、推奨されている。¹¹ 一方CTによる検診も始まっている。肺がんCT検診の有効性については多く議論されてきたが、このほど米国では5万人規模の無作為割付比較試験(National Lung Screening Trial: NLST)が終了した。¹³ 2002年8月から2004年4月までの期間に米国の33の医療施設に登録された55～74歳の30箱・年以上の喫煙経験者の肺がん高リスク患者53,454人をランダムに抽出し、低線量CT検査のみ、または胸部単純X線検査のみ受診した2つの群に分け、その後のがん死亡を観察した。CTの平均線量は1.5 mSvである。その結果、低線量CT検査では10万人・年あたり247人が肺がん死亡であったのに対し、胸部単純X線検査では10万人・年あたり309人が肺がん死亡であった。したがって肺がん死亡率はCT検査を受けることで20%(95%信頼区間=6.8～26.7)減少したことになる。全がん死亡率もX線検査に比較して6.7%減少した。

また、わが国においても、低線量CT検診による肺がん死亡率に関する調査が行われている。茨城県日立市では2001年から低線量CT検診が導入され、発見肺がんの5年生存率が90%(ステージIAに限ると97%)と高いことが報告されている。¹⁴ さらに2009年までのフォローアップから、検診導入後の2005～2009年の標準化死亡比は、検査患者の肺がん死亡は同県のそれに比べ0.79と小さな値であった。また、長野県では、肺がん検診の普及

が進められ、5年生存率はCT検診群が82.4%で、X線検査群の38.0%に比べ有意に高いと報告された。¹⁵特に、腺癌、扁平上皮癌の死亡率が減少している。ALCA(東京から肺がんをなくす会)のデータの解析からも、低線量CT検診は未受診やX線受診に比べて有意に肺がん死亡を減少させることが報告されている。¹⁶今後はNLST以外の無作為割付比較試験の結果が待たれる。今後は、高リスク群の受診者をどのような基準で選ぶか、また、近年、喫煙率が減少してきていることを考えると、非喫煙者CT検診の有効性についての検討などが重要であると指摘されている。

7. CT装置の進化とCT検診の今後

1970年代に登場したX線CTの性能向上には、検出器やX線管球の進化、周辺コンピュータの性能向上や新しい画像再構成法などの要素が大きく寄与している。1980年代後半にヘリカルCTが開発され、その後マルチスライスCTが登場し、高速・詳細な薄層画像になり、従来の横断面に加え冠状断面、矢状断面を容易に構築可能にし、正確な3次元表示が可能になった。一方で1スライスあたりの薄層化や多層撮影による撮影あたりの線量が増加している。現在ではautomatic exposure control(AEC:自動露出制御)や逐次近似法による描出の改善によって一般撮影なみの低線量での撮影法も開発されている。

欧米諸国では低線量CT検診の有効性に関する調査が実施されている。肺がんががん死亡の第一位であることを考えると、日本においても大規模な無作為割付比較試験を行い、肺がんCT検診の有効性を検討する必要がある。しかし、わが国は、長期の疫学調査を立ち上げるのが苦手である。その原因の1つは、持続性が必要な研究に対する研究費の継続支援の制度がうまく整備されていないからである。しかし、エコチル研究やがんの多目的コホート研究など10年以上の大規模調査も始まっており、CT検診の有効性に関する継続的な研究の必要性を強調したい。

低線量CTの撮影条件・撮影方法の標準化、線量の評価、費用対効果、膨大なデータの保存・圧縮・管理の一元化、読影方法の確立など解決すべき課題も多い。また、照射野に入る乳房や甲状腺は放射線感受性の高い臓器であるので、肺の画質を損なわない新しい遮蔽体の開発も期待されている。わが国においても肺がん死亡率減少をめざし、これらの課題の克服とCT検診の有効性の有無を示すことが急がれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. UNCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes Vol. 1. 2010.
2. Ono K, Ban N, Ojima M, Yoshinaga S, Akahane K, Fujii K, et al. Nationwide survey on pediatric CT among children of public health and school nurses to examine a possibility for a follow-up study on radiation effects. *Radiat Prot Dosimetry*. 2011;146:260-262.
3. ICRP publication 103. 国際放射線防護委員会の2007年勧告. 日本アイソトープ協会;2009.
4. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168:1-64.
5. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res*. 2012;177:229-243.
6. Davis FJ, Boice JD Jr, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res*. 1989;49:6130-6136.
7. Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res*. 1995;142:295-304.
8. Ronckers CM, Land CE, Miller JS, Stovall M, Lonstein JE, Doody MM. Cancer mortality among women frequently exposed to radiographic examinations for spinal disorders. *Radiat Res*. 2010;174:83-90.
9. Ullrich RL. Effects of split doses of x-rays or neutrons on lung tumor formation in RFM mice. *Radiat Res*. 1980;83:138-145.
10. Boice JD Jr, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*. 1991;125:214-222.
11. 平成18年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 2006.
12. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67(Suppl):1155-1164.
13. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
14. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Fukai S, et al. Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung Cancer*. 2012;75:197-202.
15. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, Shiina T, Kurai M, Takasuna K, et al. Efficacy of CT screening for lung cancer in never-smokers: analysis of Japanese cases detected using a low-dose CT screen. *Lung Cancer*. 2011;74:426-432.
16. 松井英介, 金子昌弘, 大松広伸, 飯沼 武, 土田敬明, 楠本昌彦, 他. 低線量CTによる肺がん検診は肺がん死亡を減少させ得るか—「東京から肺がんをなくす会(ALCA)」のデータ解析から—。CT検診. 2010;17:133-144.