

低線量CT肺がん検診の果たす役割

瀧澤弘隆

キーワード

肺がん生存率、腫瘍径、低線量CT、喫煙

はじめに

我が国は人口の長寿化に伴って男性では半数が、女性では1/3が生涯に何らかの悪性腫瘍に罹患する状況が生じておる、いかに巧妙に予防策を講じていくかが予防医学活動に課せられた重要な使命である。肺がんは、男性では1993年に、男女合計では1998年にがん死亡トップの座に躍り出て年々増え続けている。2007年統計でみると、男性では1位を占め47,669人、女性では2位で17,917人と合わせて6万人余が命を失っており、40歳以上で死亡率が急上昇している。死亡数の男女比は2.7対1である。

一次予防たる禁煙は、十数年にわたる草の根的運動と健康増進法施行とが抑制効果を生みつつあるが、発がんは喫煙開始後数十年を経て現出するので、現時点での喫煙者減が肺がん死亡減少へ繋がるのは20～30年後と推定されている。その間における肺がん死亡抑制策は有効な肺がん検診に頼らざるを得ない。

肺がんの特徴

肺がんの特徴として生存率が極めて低い点が挙げられる。その要因として、腫瘍側特性に、組織学的生物学的多様性が挙げられ、宿主・診断側特性に、末梢型では早期に症状が出にくく、単純X線写真では骨、筋、心臓、大血管など構造的ノイ

ズのため早期病変の認識が困難な場合があり、撮影装置、撮影条件、読影方法などに厳密な精度管理を行っても、肺がん検診で検出できない早期病変の多いことが挙げられる（表1）。

肺がんの組織型分布

肺がんの組織型別分布を男女別にみると、男性では腺がん42.9%、扁平上皮がん34.7%、小細胞がん15.6%、大細胞がんなどが6.9%と、腺がんと扁平上皮がんとの割合が比較的接近しているが、女性ではそれぞれ67.2%、16.3%、12.0%、4.4%と、男性に比して腺がんが多く扁平上皮がんが少ないので特徴である（図1）¹⁾。この男女差は、男女の生物学的特性ではなく喫煙習慣の相違によるとされている。小細胞がんは生物学的悪性度が

表1 肺がんの特徴

- 肺がんの生存率が極めて低い
- 腫瘍側の特性
 - 組織学的生物学的多様性があり、発育進展様式に大きな違いがある
- 宿主・診断側の特性
 - ・末梢型の場合には早期に症状が出にくい
 - ・単純X線では、骨、筋、心臓大血管などの構造的ノイズのため早期病変の認識が困難
- 従って、厳格な精度管理を行っても肺がん検診で検出できない早期病変が多い

組織型別分布 1999-2003*		
	男性	女性
・ 腺癌	42.9%	67.2%
・ 扁平上皮癌	34.7%	16.3%
・ 小細胞癌	15.6%	12.0%
・ 大細胞癌など	6.9%	4.4%

部位別分類(中心型と末梢型)

【中心型】 扁平上皮癌 小細胞癌
喫煙影響 強い

【末梢型】 腺癌 大細胞癌
喫煙影響 比較的弱い

*Toyoda Y et al: Jpn J Clin Oncol 2008; 38:537-539

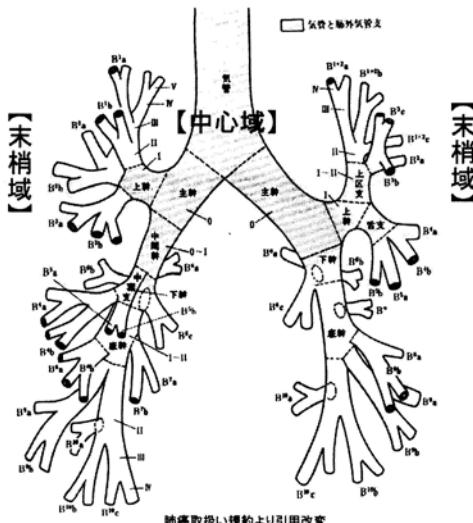


図1 組織型と発生部位

高く予後が悪いので他と区別し、その他の3型を非小細胞肺がんと呼んで対比している。この小細胞がんは極めて進展発育が速いため、定期健診発見より症状発現による医療機関受診例が多く、肺がん検診には馴染まない組織型と目されている。

肺がんの発生部位と診断の難易度

肺がんの発生部位に関し、気管から気管支、肺胞に至る気道系を2部位に大別し、気管から区域気管支までの中心部（肺門部）と、それより末端の末梢部（肺野部）に2分している。中心型肺がんには喫煙の影響が強い扁平上皮癌と小細胞癌が属し、末梢型肺がんには喫煙習慣の影響が少ないとされる腺癌と大細胞癌が属している。

末梢部に生じる末梢型肺がんは、骨陰影や心臓大血管陰影、横隔膜下陰影などに重ならない部位に発生した場合には、1～2cmの大きさでも単純X線写真上で認識できる陰影として現出するが、それらの構造的ノイズと重なった場合には早期像の認識が困難になる。

他方、比較的太い気道に発生する中心型肺がんでは単純写真で検出できることは皆無であり、専ら重喫煙者を対象にした喀痰細胞診が効果を挙げてきている。中心型肺がんは、その存在診断や質的診断において気管支鏡検査が傑出した高い能力を發揮するが、CT検診でも適切な撮影条件設定と注意深い読影によって前臨床期に検出できる例

があり、講演時に自験例を供覧した。

肺がんの診断方法と5年生存率

肺がんの生存率は、検診発見例から症状発見例までの全てを含む「地域がん登録資料」によると、5年生存率が第1にある乳がんでは83.1%であるのに対して、肺がんは19.9%と著しく低く第12位に甘んじている²⁾。しかし、胸部単純X線写真に喀痰細胞診を加えた従来の肺がん検診では30～50%に上昇し、CT検診発見例では80～90%と報告されている（表2）。

生存の鍵になる治療時の腫瘍径

CT検診が乳がんと同等あるいはそれ以上の成績を得る要因として重要なことは、組織型別の分化度や悪性度も大きな要素であるが、おしなべて

表2 診断方法と5年生存率

・ 地域がん登録資料 (1993-1996年診断例)*	
乳がん	83.1% (1位)
大腸がん	65.8% (3位)
胃がん	58.3% (7位)
肺がん	5年生存率 19.9% (12位)
脾がん	5.5% (14位)
全がん	49.2%

*Tsukuma H et al: Jpn J Clin Oncol 2006; 36:602-607.

・ 肺がん検診発見例 5年生存率 30～50%	
(胸部単純X線+喀痰細胞診)	
・ CT検診発見例 5年生存率 80～90%	

生存曲線が治療時の腫瘍径と深く関連している点に注目したい。千葉大学呼吸器外科における全切除例 1,623 例でみると、5 年生存率は、腫瘍径が 3 cm 以下であった Stage IA 期の肺がん切除例で 85% を超えることから、腫瘍径 3 cm 以下の非小細胞がんを検診で検出することが重要なキーポイントであることが明らかである（図 2）。この Stage IA 例 597 例を今年から採用される新しい TNM 分類に従って、腫瘍径 2 cm 以下の T1a 群と 2 cm 超え 3 cm 以下の T1b 群とに分けて比較すると、前者で 90.3%，後者で 81.5% と有意差をもって腫瘍径 2 cm 以下群で生存率が上昇しており、小さな時期での腫瘍検出が生存率を上げる最大のポイントであることが明らかである³⁾。

これに対して従来の成績を 1999 年肺がん切除 13,334 例の全国集計でみると、治療時の腫瘍径の平均値が 3.1～4.0cm であり Stage IB 期以上が多いことを示し、全体の 5 年生存率 61.6% に影響している⁴⁾。

低線量 CT 肺がん検診の成績

1990 年から臨床に供されたヘリカル CT は連続高速短時間撮影と撮影線量の低減を可能にし、多くの切除可能な小型肺がんを検出している。代表的な成績を海外例と国内例で示す。

Henschke らは継年低線量 CT 検診を多数例に実施し、初回検診 31,567 例および 1 年毎繰り返し検診 27,456 例から合計 484 例の肺がんを検出

し、発見肺がん全体で 80% の推定 5 年生存率と、さらに肺がん診断の後 1 ヶ月以内の切除例では 92% と極めて高い推定 10 年生存率を報告している（図 3）⁵⁾。Fujikawa らは、単純 X 線検診を行い、その陰性者に対して隔年低線量 CT 検診を行う単純 XP・CT 併用住民検診において、単純 XP 検診 22,720 例から 10 例の肺がんを検出し（検出率 0.044%），そのうち Stage IA が 50% であったのに對して、低線量 CT 検診では 3,305 例から 15 例の肺がんを検出し（検出率 0.454%），全て Stage IA であったと報告した。単純写真と CT との検出率を比較すると、CT 検診は単純 X 線検診の 10 倍を示し、Stage IA 肺がんの検出に優れた成績を示した（表 3）⁶⁾。その生存曲線をみると、切除例では CT 検診発見肺がんは 100% の 6 年生存率を示し、単純 X 線発見例の 60% に対して有意差をもってその優位性を示した（図 4）⁶⁾。表 3 に戻つて注目すべきは CT 発見肺がん 15 例中 13 例が腺がんであったのに対し、単純 X 線発見肺がんでは 10 例中腺がんは 5 例のみで、扁平上皮がん 2 例の他に小細胞がん 2 例が含まれていた点である。

腫瘍倍加曲線と発見可能前臨床期

—単純 X 線 vs CT 検診—

なぜ低線量 CT 検診の診断率が高いのかを考える際に、腫瘍倍加曲線と画像診断における診断能の相違が参考になる。悪性腫瘍は 1 個の細胞から

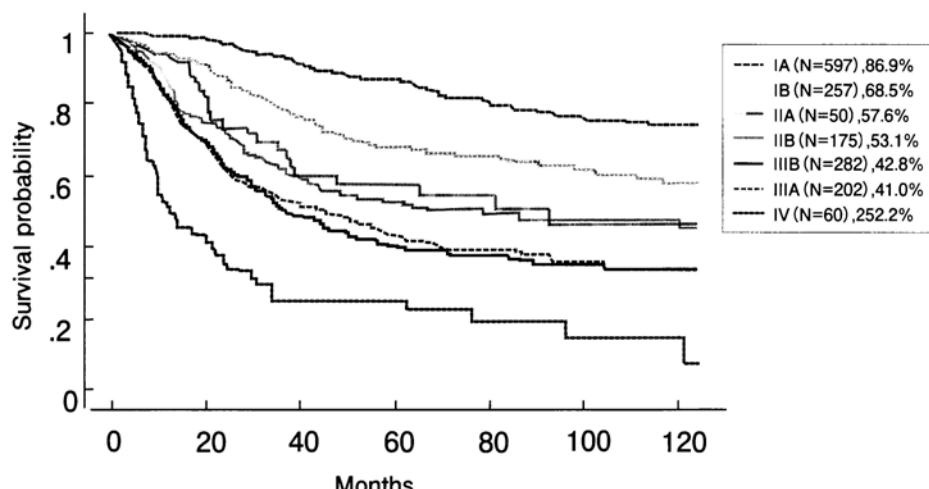
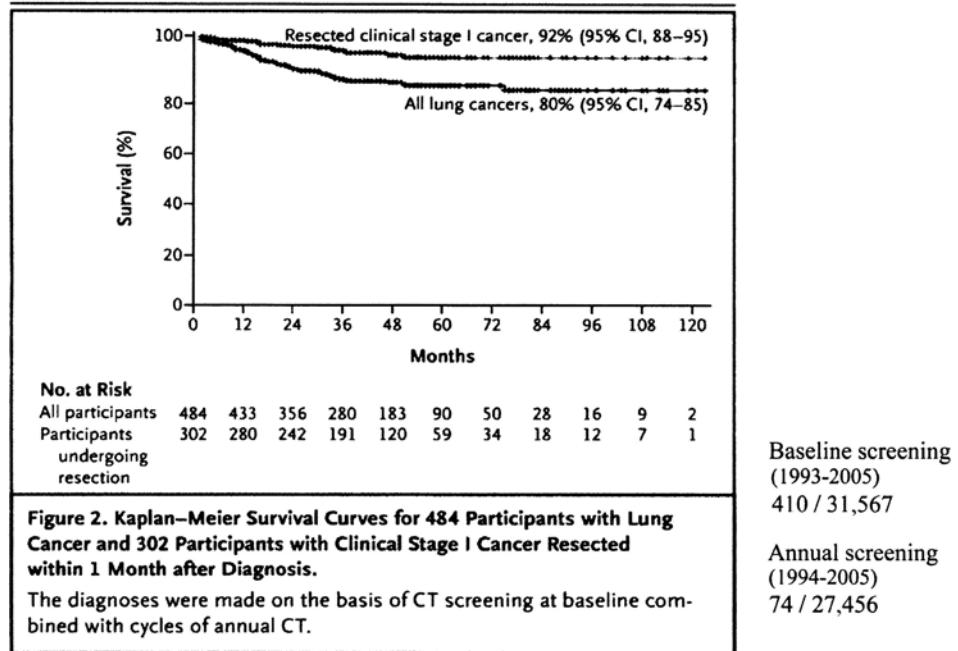


図 2 pTNM (病理組織学的病期) 分類別生存曲線—全切除例—

出発し、数年から10年をかけて増殖を繰り返しつつ増大進展し発症に至るが、それ以前に検出できる期間が単純X線では短く低線量CT検診では長いため、検出率と生存率とに相違が生じる結果となる（図5）⁷⁾。その点に関しLength bias, Lead-time bias, Overdiagnosis biasなどが議論されている。



Henschke CI et al: N Engl J Med 2006; 355:1763-71.

図3 Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening

表3 単純XP・CT併用住民検診の成績（2001～2004）

Case no.	Age	Sex	Size (mm)	Histology	Stage	Image type	Treatment	Visible on X-ray
With X-ray screening								
X-1	75	F	30*	Ad	p-IA	Solid	S ^b	NA
X-2	75	M	28	Sm	p-IB ^c	Solid	S and C	NA
X-3	70	F	20	Ad	p-IA	Solid	S	NA
X-4	77	M	50	Sq	c-III ^d	Solid	R	NA
X-5	74	M	20	Sq	c-III ^d	Solid	R	NA
X-6	78	F	8	Sm	c-III ^d	Solid	C and R	NA
X-7	51	F	25	Ad	p-IA	Solid	S	NA
X-8	47	M	27	Ad	c-III ^d	Solid	C and R	NA
X-9	69	F	10	Carcinoid	p-IA	Solid	S	NA
X-10	62	F	27	Ad	p-IA	Solid	S	NA
With CT screening								
CT-1	64	M	10	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-2	72	F	11	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-3	64	M	20	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-4	63	F	15	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-5	71	F	15	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-6	79	M	14	Sq	p-IA	Solid	S	No
CT-7	66	F	7	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-8	60	F	8	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-9	67	F	15	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-10	58	F	9	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-11	63	F	10	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No
CT-12 ^d	59	M	23	Non-small	c-IA	Solid	BSC	Yes
CT-13	70	F	10	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-14	62	F	10	Ad	p-IA	Part solid	S	No
CT-15	61	F	30	Ad	p-IA	Pure GGA	S	No

* Maximum diameter.

^b S, R, C and BSC represent surgery, radiotherapy, chemotherapy and best supportive care, respectively.

^c Postoperative evaluation of the tumor size determined the stage of IB.

^d This patient was diagnosed as having clinical stage IA non-small cell lung cancer not further specified together with concomitant advanced esophageal cancer by staging procedures.

X-ray screening

10 / 22,720 (0.044%)

Stage IA 50%

CT screening

15 / 3,305 (0.454%)

Stage IA 100%

10倍の検出率

Fujikawa A, Takiguchi Y et al: Lung Cancer 2008; 61:195-201.

CT検診による利益・不利益と低線量化の必要性

CT検診の利益として、①高い濃度分解能による微小病巣の検出能（3～5 mmの結節影の認識が可能）、②COPDや心血管疾患の検出が挙げられる。反面不利益として、①過剰な要精検率（平均約10%）、②高い費用、③単純X線の100倍になる放射線被曝量が挙げられる。

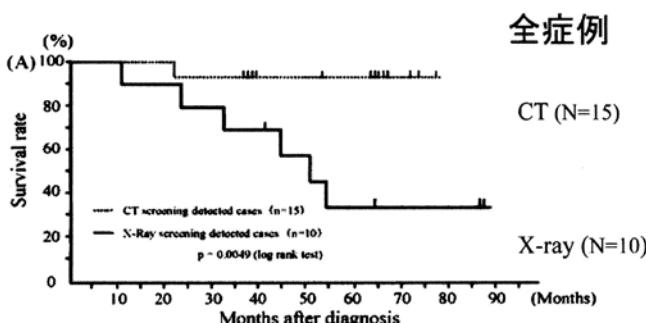
低線量化について被曝線量の低減が研究され、X線管の撮影時管電流を通常の1/5～1/10に減らし天板の移動速度を上げることによって、低線量CT肺がん検診では照射線量を通常の1/10に減らして年間自然放射線被曝量と同等にした（表4）。この低線量CT検診は、画質の劣化を最小限

表4 低線量化の必要性

背景

日本人年間自然放射線被曝 2.4 mSv
年間平均医療放射線被曝 2.25 mSv

- 胸部単純X線検査 0.2 mSv
- 臨床胸部CT検査 20 mSv
- * 管電流 $150\text{--}200\text{ mA} \Rightarrow \leq 50\text{ mA}$
- 低線量CT検査 2 mSv



全症例

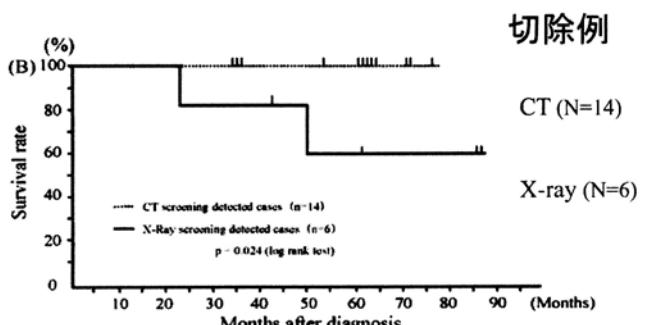


図4 生存曲線比較 X-ray vs CT

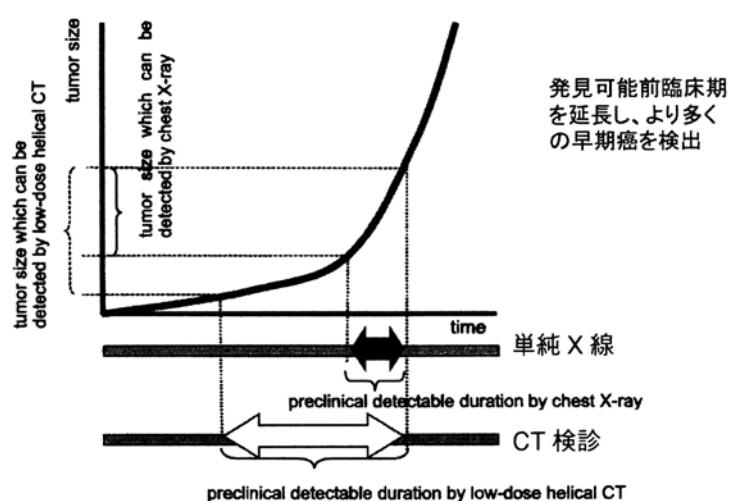


Figure 1. The curve of the relation between tumor size and time, comparing preclinical detectable duration by chest X-ray with that by low-dose helical CT.

中山富雄ほか:肺癌 2006; 46:871-876. 一部改変

図5 腫瘍倍加曲線と発見可能前臨床期—単純X線 vs CT検診—

に止めた低線量化や質の高い読影力の確保など精度管理が重要である。

リスク因子とテーラーメード低線量CT肺がん検診

受診者が有する個々のリスク因子に配慮して検診を行う場合、肺がんのリスクとして年齢、人種、性、家族歴や喫煙、飲酒、食事、運動、睡眠、趣味などの生活習慣、職業環境、肺機能、遺伝子要因、COPD・間質性肺炎の合併などが挙げられるが、これら全てを取り込んだテーラーメード化は将来の課題とし、今回はリスク要因として喫煙習慣、年齢および性別の3要素を取り入れた。

表5に放射線医学総合研究所名誉研究員飯沼健医学物理士提案による検診間隔スケジュールを提示する。喫煙習慣を現喫煙、過去喫煙、非喫煙の3群に分け、発がんが40歳以上で幾何級数的に増大することに鑑みて年齢別に、肺がん死亡の男女比が2.7と男性に高いことに配慮して男女別に分けて設定してある。

今後この試案を叩き台としてその有効性について検討していくことが必要である。

表5 CT検診間隔の試案（飯沼健医学物理士）
—喫煙習慣・年齢階層・男女別設定—

	年 齢	間 隔
1. 現喫煙者： 原則 45歳以上	1年	
* 男女を問わず		
2. 過去喫煙者： 男性 45歳以上	2年	
60歳以上	1年	
女性 45歳以上	2年	
70歳以上	1年	
3. 非喫煙者または禁煙後20年以上経過者：		
男性 50歳以上3年間隔	70歳以上2年間隔	
女性 50歳以上5年間隔	70歳以上3年間隔	

肺がん死亡減少のために

肺がん死亡の減少を図るためにには、禁煙などの予防策の推進と並んで低線量CT肺がん検診の普及が不可欠である。低線量CT肺がん検診の質の担保・標準化を目的に2007年に日本肺がん学会など関連6学会が肺がんCT検診認定制度合同検討会を設立し、2009年にNPO法人肺がんCT検診認定機構⁸⁾を立ち上げて、読影医師および臨床放射線技師を対象に講習会と認定試験（認定試験は放射線技師対象）を実施している。今後においては標準化された低線量CT検診の全国的展開が極めて重要な課題である。

文 献

- 1) Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, et al: Trends in Lung Cancer Incidence by Histological Type in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 534-539.
- 2) Tsukuma H, Ajiki W, Ioka A, et al: Survival of Cancer Patients Diagnosed between 1993 and 1996: a Collaborative Study of Population-Based Cancer Registries in Japan. Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 602-607.
- 3) Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, et al: Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36: 1031-1036.
- 4) 肺癌登録合同委員会：1999年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 肺癌2007; 47: 299-311.
- 5) The International Early Lung Cancer Action Program Investigators: Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. N Engl J Med 2006; 355: 1763-1771.
- 6) Fujikawa A, Takiguchi Y, Mizuno S, et al : Lung cancer screening-Comparison of computed tomography and X-ray. Lung Cancer 2008; 61: 195-201.
- 7) 中山富雄,鈴木隆一郎:低線量CT肺癌検診の有効性評価. 肺癌2006; 46: 871-876.
- 8) <http://www.ct-kensin-nintei.jp/index.html>.