

「東京から肺がんをなくす会」の検診

■検診を指導した先生

江口研二

帝京大学医学部教授

大松広伸

国立がんセンター東病院医長

奥村 栄

癌研有明病院

柿沼龍太郎

国立がんセンターがん予防・検診研究センター
室長

加藤正一

東京・八重洲総合健診センター

金子昌弘

国立がんセンター中央病院部長

楠本昌彦

国立がんセンター中央病院医長

小山 泉

東京都予防医学協会

坂尾幸則

癌研有明病院

末舛恵一

国立がんセンター名誉総長

祖父江友孝

国立がんセンターがん予防・検診研究センター
部長

土田敬明

国立がんセンター中央病院医長

仁木 登

徳島大学工学部教授

西山祥行

東葛クリニック

林 泉

杏雲堂病院顧問

林 永信

杏雲堂病院副院長

本間請子

東京から肺がんをなくす会

正木基文

県立長崎シーボルト大学大学院教授

松井英介

東京から肺がんをなくす会

森山紀之

国立がんセンターがん予防・検診研究センター
センター長

(協力)

国立がんセンター胸部グループ

■検診の対象およびシステム

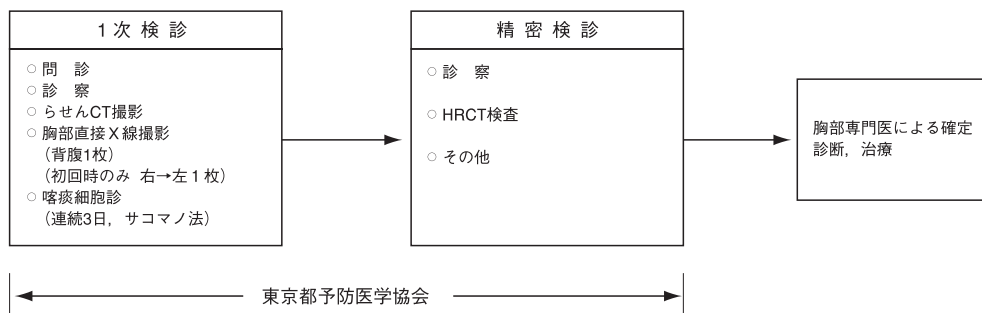
この検診は、会員制による有料検診として実施されている。会員の資格は、肺がん発症の危険度が高いとされる条件、①40歳以上の男女、②多量の喫煙者、③呼吸器に自覚症状がある、④家系にがん歴がある、のいずれかに該当する人で、登録された会員を対象に半年ごとに年2回の定期検診を行っている(年会費・52,500円・税込。2008年3月現在)。

会の名称は、「東京から肺がんをなくす会」。会は、1975(昭和50)年8月に発足。同年9月から検診を開始した。

検診システムは下図のとおり。会の発足当初は、問診、診察、胸部直接X線撮影、喀痰細胞診による検診を実施していたが、1993(平成5)年9月より、胸部を立体的に撮影するヘリカルCTを導入した。そしてさらに、2002年9月からはマルチスライスCTを導入してより一層精度の高い検診が可能となった。

検診で異常が発見された会員に対しては、最終的には国立がんセンターで診断、治療が行われる。

「東京から肺がんをなくす会」の検診システム



「東京から肺がんをなくす会」の実施成績

大松 広 伸

国立がんセンター東病院医長

はじめに

東京都予防医学協会が運営する「東京から肺がんをなくす会 (Anti-lung cancer association)」(以下ALCA)は、国立がんセンターの呼吸器グループなどとの協力によって、1975(昭和50)年に発足した会員制の検診団体である。徹底的に肺がんを早期に発見することを目的とし、胸部X線写真に加え、当時普及しつつあった喀痰細胞診をいち早く導入し、これらを年2回行うという、先進的な検診であった。どちらかと言えば、喀痰細胞診で早期の肺門部早期がんを発見しようという試みであったと理解されているが、実際喀痰細胞診のみで発見される肺がんは必ずしも多くなく、全体としてもstage Iで発見される割合は5割程度であった。立体構造である胸郭を1枚の投影像として描出する胸部X線写真には、両肺尖、中央陰影に重なる部位、横隔膜に重なる部位などの、解剖学的な死角がある。このような部位に重なった病変では検出困難な場合があり、また、陰影自体が低濃度であると、この死角に重ならずとも発見困難な場合があることが経験上知られていた。

1990年代にスリッピング技術の応用として、ヘリカルCTが実験的に行われるようになり、これを検診に使用するための研究が、当時対がん10ヵ年総合戦略「森山班」で行われ、検診に特化した高速・低線量撮影法を開発・評価し、1993(平成5)年9月、ALCAにヘリカルCTが導入された。この当時は、胸部X線による肺がん検診にくらべて大幅に増加する医師の検診労力をいかに軽減するかが、CT検診を普

及させるための課題のひとつであった。

徳島大学工学部仁木研究室と共同で、肺がんCT検診を対象としたCAD (computer-aided diagnosis) システムの開発もCT検診開始前から着手した。当時の医師側の認識は、二重読影の半分を計算機に、残り半分を医師が行うことによって、医師の検診労力を軽減すればよいと考えていたが、医師がCAD支援なし読影において見落とした結節をCADが拾い上げたことによって精査に回り、手術の結果早期の肺腺癌であった症例も、実際にALCAの検診で経験した。CADシステムは、ALCAで経験される早期の肺がん症例をコンピュータで自動検出できることを目標に開発・改良が行われてきた。低解像度・高ノイズのシングルヘリカルCTを対象としている割に、比較的疑陽性が少なく検出率も高く、肺がん検診CADとしては、効率よく読影するためのビューアとしての機能も含め、満足できるシステムとなっているものと思っている。また、肺がんCT検診の分野では、おそらく世界初のCAD実運用で、ALCA検診のノウハウがなければできなかった事でもある。優れた検診成績とあわせ、ALCAの功績のひとつと考えて良いだろう。

2002年9月には、それまでのシングルヘリカルCTに変え、マルチスライスCTへと機種を変更しているが、マルチスライスCTに対応させたCAD新バージョンを開発中で、これまで2次的に診断していたアルゴリズムを、3次的に診断するように改良される予定で、本誌が発行される頃にはプロトタイプが

完成しているはずである。本稿では、ALCA肺がん検診の最新データを提示したい。

検診方法

1975年の発足当時からCT導入前までは、胸部X線写真(正面および側面像)と喀痰細胞診による年2回の肺がん検診を行った。1993年9月からは低線量シングルヘリカルCT(東芝社製TCT900S)を新たに加え、胸部X線写真は正面像のみとした。CTの撮影条件は、管電圧120kVp、管電流50mAs(のち銅フィルタを使用して30mAsに減)、X線幅10mm、ヘリカルピッチ2で、10mm間隔の再構成を行った。2002年9月からは4列のマルチスライスCTとなり、撮影条件は、管電圧120kVp、管電流15mAs、2mm x 4列、ヘリカルピッチ5.5、再構成は、1次スクリーニング用の10mm幅10mm間隔画像と、陰影発見時に参照する2mm幅1mm間隔画像の2種類行っている。

読影は、独立した医師2人による二重読影を行い、判定は、肺癌取扱い規約に準じてa~eの5段階の判定とし、要精査であるdとeには、さらに1~4に細区分を設けた。CADが稼働するまでは、1次読影者は独立診断装置でモニター読影(比較読影なし)、2次読影者はフィルムでの読影(比較読影あり)とした。1997年にCAD初期バージョンが稼働し始め、現在までバージョンアップを行い、現在の最新バージョンでは過去画像との比較読影も可能なため、フィルムレスの読影となっている。2002年8月までのシングルヘリカルCT撮影の場合は、dあるいはe判定となった場合、再呼び出ししてthin-section CTを追加しなければならなかった。マルチスライスCTとなつてからは、10mm画像をまずCADによる支援を得ながら1次読影し(図1)、dあるいはe判定となった場合は、第2読影者が、あらかじめ作成してある2mm画像をみて一時的な判定し、必要あれば0.5mmスライスのthin-section CTが追加された上で、月1回の合同判定会に提示され最終判断される。マルチスライスCTが導入されてからは、2mm画像が作成されているため、ある程度がん・非がんの質的診断が可能で、

図1 CAD装置を用いた1次読影



10mm間隔CT画像による1次読影。検診読影する症例を開くと、自動的に前回画像、初回画像が表示され、その際自動的にスライス位置合わせがなされるため、わずらわしい動作が不要。CAD診断は、医師の読影より早く進むため、計算を待つことなく読影可能。

0.5mmスライスのthin-section CTを追加する場合のみに、受診者が再呼び出しされることになり、省力化に役立っている。

結果

表1に検診結果を示した。CT導入前の18年間には、のべ26,338人の受診があり、要精査者数は1,331人(5.1%)、発見肺がん数は43人、対10万人比163人であった。CT導入後の15年間には、のべ23,188人の受診があり、要精査者数は2,295人(9.9%)、発見肺がん症例数は96人、多発がんを含めた肺がん数は102個、対10万人比414人(440個)であった。CT導入後発見肺がんは、組織型別には、腺癌の割合が66%と高くなった一方、相対的に扁平上皮癌、小細胞癌の頻度は減少している。病期分類別には、IA期の割合(Tisであった0期を含む)が78%と、CT導入前の42%に比較して増加した。CT導入後に発見された肺野型肺がんの平均腫瘍径は17.9mmであり、CT導入前の30.4mmに比較して小型であった。CT導入前に発見された肺がん43例中38例(88%)は、胸部X線にて指摘されているが、CT導入後に発見された肺がん96例中胸部X線で指摘されたのは20例(20%)であり、代わりにCTにて95例(93%)が指摘されている。CT導入後に胸部X線のみにて発見された肺がん症例は、

表1 「東京から肺がんをなくす会」で発見された肺がん

(1975.9~2008.8)

		ヘリカルCT導入前		ヘリカルCT導入後	
期 間		1975.9~1993.8		1993.9~2008.8	
受診者数(延べ)		26,338人		23,188人 (経過観察含)	
要精検者数(延べ)		1,331人	(5.1%)	2,295人	(9.9%)
経過観察(延べ) [定期検診時ルーチンCT+TSCT]				239人	(1.0%)
発見肺がん数(延べ) (対10万人比)		43人	(163)	102人	(440)
				*実人数96人 *同時多発4人、異時多発2人	
部 位 別	肺門型肺がん	7人	(16.3%)	6人	(5.9%)
	肺野型肺がん	36人	(83.7%)	96人	(94.1%)
組 織 型 別	腺がん	21人	(48.8%)	67人	(65.7%)
	扁平上皮がん	15人	(34.9%)	25人	(24.5%)
	小細胞がん	5人	(11.6%)	5人	(4.9%)
	その他	2人	(4.7%)	5人	(4.9%)
病 期 別	0	0人	(0.0%)	1人	(1.0%)
	IA	18人	(41.9%)	79人	(77.5%)
	IB	5人	(11.6%)	5人	(4.9%)
	IIA	3人	(7.0%)	3人	(2.9%)
	IIB	3人	(7.0%)	2人	(2.0%)
	IIIA	8人	(18.6%)	5人	(4.9%)
	IIIB	1人	(2.3%)	3人	(2.9%)
	IV	5人	(11.6%)	4人	(3.9%)
発 見 理 由・ 重 複 あり	喀痰細胞診	15人	(34.9%)	16人	(15.7%)
	胸部単純X線写真	38人	(88.4%)	20人	(19.6%)
	ヘリカルCT	—		95人	(93.1%)
				(注) 細胞診のみ発見6例 ヘリカルCTのみ発見71例	
耳鼻科領域 のがん症例	喉頭がん	5人		1人	
	下咽頭がん			1人	
	中咽頭がん			1人	
	声帯がん			1人	

現時点で皆無である。喀痰細胞診のみで発見される扁平上皮癌症例はあるものの、胸部X線のみで発見される肺がん症例はないため、肺がん検診を目的とする限り、胸部CT検診に加えて胸部X線を行う意義は乏しいと思われる。

表2に、マルチスライスCT導入前後の検診結果を示す。シングルヘリカルCTでの検診を行った9年間に、69個(65人)の肺がん(対10万人比448個)を発見し、IA期の割合は78%、平均腫瘍径は17.1mmであった。マルチスライスCT導入以後の6年間に、32個(31人)の肺がん(対10万人比411個)を発見し、IA期の割合は75%、平均腫瘍径は19.5mmであった。マルチスライスCT導入によって、発見された肺がん症例の病期、サイズに有意な差を認めなかった。ただし、要精検者数(それぞれ10.2%、9.4%)のうち、シ

ングルヘリカルCT検診においては、そのほぼ全員がthin-section CTのために再呼び出しされるのに対し、マルチスライスCT導入後は、検診時に10mmスライス画像に加えて2mm画像も作成されているため、0.5mm thin-section CTを追加するための1.5%のみが再呼び出しされての追加撮影であった。

図2に、発見肺がん症例の生存解析(他病死も含めた全死亡をイベントとして計算)結果を示す。CT導入前、導入後に発見された肺がん症例の5年生存率は、それぞれ、49%、75%であり、CT導入後が優れていた(Logrank : p=0.0002)。

表3に、発見動機を、CT以外(胸部X線 and/or 喀痰細胞診)でも発見できた肺がん症例と、CTのみで発見された肺がん症例との比較を示す。CTのみで発見された肺がん症例は、腺癌が79%、IA期が90%と

表2 シングルヘリカルCTとマルチスライスCTとの比較

		ヘリカルCT (シングル)		ヘリカルCT (マルチ)	
期 間		1993.9～2002.8		2002.9～2008.8	
受診者数 (延べ)		15,399人	(経過観察含)	7,789人	(経過観察含)
要精検者数 (延べ)		1,566人	(10.2%)	729人	(9.4%)
0.5mmTS				119人	(1.5%)
経過観察 (延べ) [定期検診時+TSCT]		149人	(1.0%)	90人	(1.2%)
発見肺がん数 (延べ)		69人	(448)	32人	(411)
(対10万人比)		*実人数65人 *同時多発2人, 異時多発2人		*実人数31人 *同時多発2人	
部 位 別	肺門型肺がん	6人	(8.7%)	0人	(0.0%)
	肺野型肺がん	63人	(91.3%)	33人	(103%)
組 織 型 別	腺がん	46人	(66.7%)	21人	(65.6%)
	扁平上皮がん	19人	(27.5%)	6人	(18.8%)
	小細胞がん	2人	(2.9%)	3人	(9.4%)
	その他	2人	(2.9%)	3人	(9.4%)
病 期 別	O	0人	(0.0%)	1人	(3.1%)
	IA	54人	(78.3%)	25人	(78.1%)
	IB	3人	(4.3%)	2人	(6.3%)
	IIA	1人	(1.4%)	2人	(6.3%)
	IIB	0人	(0.0%)	2人	(6.3%)
	IIIA	5人	(7.2%)	0人	(0.0%)
	IIIB	3人	(4.3%)	0人	(0.0%)
	IV	3人	(4.3%)	1人	(3.1%)
発見理由・	喀痰細胞診	13人	(18.8%)	3人	(9.4%)
重複あり	胸部単純X線写真	15人	(21.7%)	5人	(15.6%)
	ヘリカルCT	63人	(91.3%)	32人	(100%)
		(注) 細胞診のみ発見 5例		(注) 細胞診のみ発見 1例	
		ヘリカルCTのみ発見 46例		ヘリカルCTのみ発見 25例	

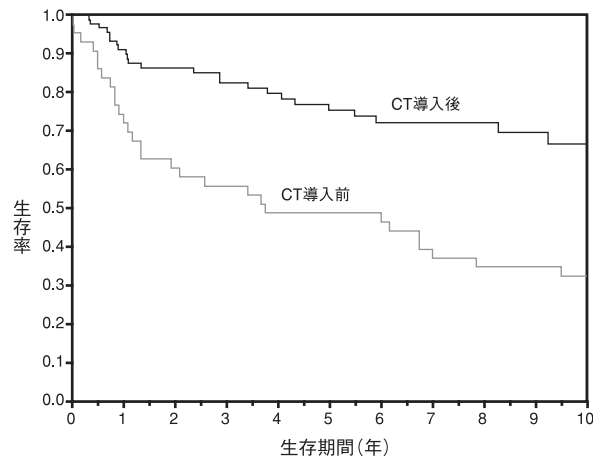
多いことがわかる。

表4に、初回CT検診発見肺がん症例と、複数回CT検診受診後発見肺がん症例との比較を示す。初回検診発見肺がん群では、手術不能なIII期以上(IIIA期10%, IIIB期7%, IV期10%)の症例が相対的に多いことがわかる。また、複数回受診であれば、必ずしも早期で発見可能だとは言えない(III期以上が約5%)ことがわかる。

考察

CT導入により、ALCAの肺がんCT検診成績は、発見される肺がんの腫瘍径、IA期の割合、生存率のいずれも、向上した。CT検診開始当初は微小病変が数多く発見されて、がん・非がんの鑑別をどうすればよいか、術前の確定診断をどうつけよいか、読影医も病院紹介後の呼吸器科医も、とまどい悩み、学会等でも議論を巻き起こした。PETが登場した

図2 CT導入前後の発見肺がんの生存率



発見肺がん症例の生存解析(他病死も含めた全死亡をイベントとして計算)結果。CT導入前、導入後に発見された肺がん症例の5年生存率は、それぞれ、49%、75%であり、CT導入後が優れていた(Logrank: p=0.0002)。

表3 ヘリカルCT導入後に発見された肺癌の内訳①

		全症例のべ受診者数 23,188人		CTなしでも 発見できた例		CTのみで 発見できた例	
発見数／対10万比		102例	(440)	31例	(134)	71例	(306)
発見時平均年齢		67.6歳		67.5歳		67.6歳	
部 位 別	肺門型肺癌	6人	(5.9%)	6人	(19.4%)	0人	(0.0%)
	肺野型肺癌	96人	(94.1%)	25人	(80.6%)	71人	(100%)
組 織 型 別	腺がん	67人	(65.7%)	11人	(35.5%)	56人	(78.9%)
	扁平上皮がん	25人	(24.5%)	16人	(51.6%)	9人	(12.7%)
	小細胞がん	5人	(4.9%)	2人	(6.5%)	3人	(4.2%)
	その他	5人	(4.9%)	2人	(6.5%)	3人	(4.2%)
病 期 別	O	1人	(1.0%)	1人	(3.2%)	0人	(0.0%)
	IA	79人	(77.5%)	15人	(48.4%)	64人	(90.1%)
	IB	5人	(4.9%)	4人	(12.9%)	1人	(1.4%)
	IIA	3人	(2.9%)	1人	(3.2%)	2人	(2.8%)
	IIB	2人	(2.0%)	1人	(3.2%)	1人	(1.4%)
	IIIA	5人	(4.9%)	4人	(12.9%)	1人	(1.4%)
	IIIB	3人	(2.9%)	1人	(3.2%)	2人	(2.8%)
	IV	4人	(3.9%)	4人	(12.9%)	0人	(0.0%)
発 見 理 由・ 重 複 あ り	喀痰細胞診	16人	(15.7%)	16人	(51.6%)	0人	(0.0%)
	胸部単純X線写真	20人	(19.6%)	20人	(64.5%)	0人	(0.0%)
	ヘリカルCT	95人	(93.1%)	24人	(77.4%)	71人	(100%)
	細胞診のみ発見	5例		5例		—	
	単純X線のみ発見	0例		0例		—	
	ヘリカルCTのみ発見	71例		—		71例	

表4 ヘリカルCT導入後に発見された肺癌の内訳②

		全症例のべ受診者数 23,188人		CT初回検診発見 のべ受診者数 3,121人		CT複数回検診発見 のべ受診者数 20,067人	
発見数／対10万比		102例	(440)	29例	(929)	73例	(364)
発見時平均年齢		67.6歳		65.8歳		68.2歳	
部 位 別	肺門型肺癌	6人	(5.9%)	2人	(6.9%)	4人	(5.5%)
	肺野型肺癌	96人	(94.1%)	27人	(93.1%)	69人	(94.5%)
組 織 型 別	腺がん	67人	(65.7%)	22人	(75.9%)	45人	(61.6%)
	扁平上皮がん	25人	(24.5%)	5人	(17.2%)	20人	(24.7%)
	小細胞がん	5人	(4.9%)	1人	(3.4%)	4人	(5.5%)
	その他	5人	(4.9%)	1人	(3.4%)	4人	(5.5%)
病 期 別	O	1人	(1.0%)	0人	(0.0%)	1人	(1.4%)
	IA	79人	(77.5%)	18人	(62.1%)	61人	(83.6%)
	IB	5人	(4.9%)	2人	(6.9%)	3人	(4.1%)
	IIA	3人	(2.9%)	0人	(0.0%)	3人	(4.1%)
	IIB	2人	(2.0%)	1人	(3.4%)	1人	(1.4%)
	IIIA	5人	(4.9%)	3人	(10.3%)	2人	(2.7%)
	IIIB	3人	(2.9%)	2人	(6.9%)	1人	(1.4%)
	IV	4人	(3.9%)	3人	(10.3%)	1人	(1.4%)
発 見 理 由・ 重 複 あ り	喀痰細胞診	16人	(15.7%)	7人	(24.1%)	9人	(12.3%)
	胸部単純X線写真	20人	(19.6%)	12人	(41.4%)	8人	(11.0%)
	ヘリカルCT	95人	(93.1%)	28人	(96.6%)	67人	(91.8%)
	細胞診のみ発見	6例		1例		5例	
	単純X線のみ発見	0例		0例		0例	
	ヘリカルCTのみ発見	71例		16例		55例	

※検診間隔が400日を超えた場合は初回検診とする。

のちも、1cm未満の小型の結節の場合は偽陰性も多く、決定打とはならなかった。小型であればあるほど、がん・非がんの鑑別所見にも乏しいため、特に検診のような過去画像がある状況においては、過去画像との比較により、当該結節がどう変化しているかを見極めることが重要である。

CT検診により認知されるようになった、小型限局性すりガラス病変 (localized ground-glass opacity, GGO病変) は、切除されると細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC)あるいはこの当時の分類では高分化腺癌と診断されることが多かった。CT検診で発見された肺がんは、胸部X線によって発見された肺がんと比較し、より小型で、より早い病期で、生存率も優れており、われわれ読影医師は、検診条件の高ノイズ・低分解能シングルヘリカルCT画像から、極淡い小結節を見つける努力を惜しまなかった。また、CT検診が始まって2年後の1995年に報告された小型肺腺癌の野口分類では、肺胞上皮置換性増殖型の腺癌がA～C型に分類された。瘢痕形成のないA型と、肺胞虚脱までのB型では5年生

存率が100%であり、activeな線維化を生じたC型から再発例が出てくることが報告され、また、このタイプの腺癌は、A型からB型、C型へと進行するとも考えられた。したがって、最も初期であるA型の段階で早期発見し切除することこそ、肺がん治療成績向上の切り札と考えられ、この病変は高分解能CT上 pure GGO (結節全体がすりガラス様陰影であり高濃度部分のないもの)として描出される病変であろうと考えられた。

しかし昨今はCT検診開始当初とは異なり、pure GGO病変を切除すべきかどうかについて議論のあるところである。pure GGO病変はがんであっても経過でほとんど変化しないという意見もあれば、pure GGOの経過観察により明らかな増悪をきたす症例報告も散見される。pure GGO病変を経過観察する場合は、肺がんの既往の有無で変更する必要があるという報告や、6～12ヵ月毎に経過観察が必要とする報告などあり、一定の見解を得ていない。pure GGO病変の真の自然史を知るためには、多数例の数年以上の前向きな経過観察症例の集積が必要と思われる。