

肺がん検診

■検診を指導した先生

(五十音順)

江口研二

東海大学医学部附属病院呼吸器内科教授

大松広伸

国立がんセンター東病院通院治療センター医長

奥村 栄

癌研究会附属病院外科

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
検診技術開発部画像診断開発室長

加藤正一

慈生会病院副院長

金子昌弘

国立がんセンター中央病院内視鏡部
咽喉内視鏡室医長

楠本昌彦

国立がんセンター中央病院放射線診断部医長

小山 泉

東京都予防医学協会呼吸器読影担当

佐藤之俊

癌研究会附属病院外科

末舛恵一

国立がんセンター名誉総長

鈴木誠一

東京都予防医学協会学術委員

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
情報研究部長

田寺 守

東京証券業健康保険組合診療所名誉所長

土田敬明

国立がんセンター中央病院内視鏡部

成毛韶夫

国立がんセンター中央病院前副院長

仁木 登

徳島大学工学部光応用工学科教授

西山祥行

社会保険中央総合病院健診部長

畠山雅行

奈良先端科学技術大学院大学

林 永信

杏雲堂病院副院長

本間請子

東京警察病院女性専用外来担当

正木基文

昭和大学医学部衛生学助教授

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

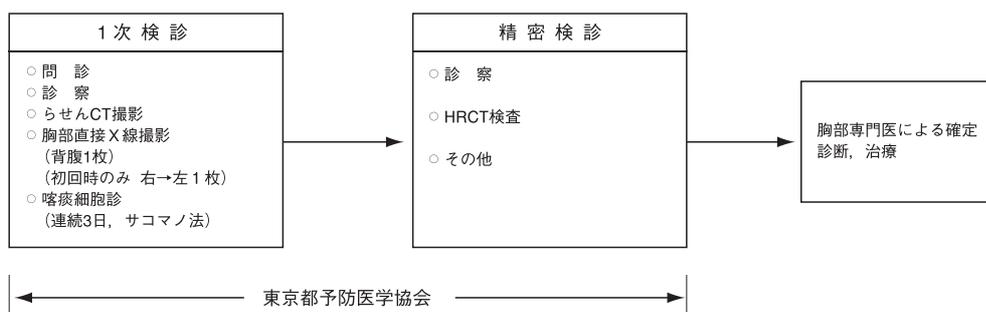
この検診は、会員制による有料検診として実施されている。会員の資格は、肺がん発症の危険度が高いとされる条件、①40歳以上の男女、②多量の喫煙者、③呼吸器に自覚症状がある、④家系にがん歴がある、のいずれかに該当する人で、登録された会員を対象に半年ごとに年2回の定期検診を行っている(年会費・52,500円・税込。2004年3月現在)。

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(平成14)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



FDG-PET による肺がん検診の可能性

金子昌弘

国立がんセンター中央病院内視鏡部医長

はじめに

最近、日本全国にPETセンターが誕生し、FDG-PETによる全身のがん検診が行われ、一部ではがん検診と九州あるいは韓国の観光を兼ねたツアーなども企画されている。各種のマスコミでも、非常に小さな全身のがんがこれだけで全て発見できるかのような報道が行われ、一般の関心を集めている。

FDGは、ブドウ糖の水酸基の一つを放射性同位元素の ^{18}F に置き換えた物質であり、これを人体に注射すると、ブドウ糖と同じ動きをするので、ブドウ糖の消費の盛んな組織に取り込まれる。ブドウ糖は代謝されてしまうがFDGは代謝されず細胞内に残るので、そこから放射される放射線を測定し画像化することができる。

がんは一般的に他の正常組織に比べブドウ糖の消費が盛んなので容易に検出が可能になり、その性質を利用して病巣の質的な診断や全身への転移の有無などの診断に用いられていたが、それをさらに発展させたのが、がん検診への応用である。

本稿では、肺がん検診を中心にFDG-PETでの検診の可能性について検討する。

FDG-PETの特徴

FDG-PETの他の画像診断と異なる点は、臓器の形態を見ているのではなく、ブドウ糖摂取の程度という、組織の機能を見ている点にある。したがってCT等と比べると解像度は極端に劣るものの、形態

的に異常がない場合においても、転移リンパ節など活動性のある部分のみを色調や濃度の差によって、明瞭に描出することが可能になる。

さらに、他の検査と異なり、個々の臓器に特有な検査ではないので、予想していなかった部位の異常、たとえば遠隔臓器への転移や、偶然に存在している重複がんなども発見できるメリットもある。

ただし、一部のマスコミが宣伝したように全てのがんが早期に発見できるわけではなく、日本人に最も多い胃がんでは特に早期ではFDGの集積が少なく、他の部位においても1センチ未満のがんの発見率は低いといわれている。

また、集積のある部分の全てががんではなく、脳、心臓、肝臓では生理的な集積があり、尿より排出されるので腎盂、尿管、膀胱も描出され、肺門部にも生理的な集積を認めることが多く、これらの臓器の内部あるいは周辺臓器のがんの検出は困難とされている。

一方、異常な集積が全て悪性ではなく、肺の場合では結核腫や非定型抗酸菌などの慢性的な炎症性の変化、あるいはサルコイドーシスなどの良性疾患でも集積することが知られている。

肺がん検診におけるPETの役割

肺がん検診に関しても、PETが現行の検診に替わりうるのではないかとの考えがあり、人間ドックなどを中心に検討が行われている。肺がんは発生部位的にも肺門型と末梢型に分類されており、それぞ

れに対応して喀痰細胞診とX線撮影あるいはCT撮影が行われているので、それぞれでPETの効果と役割を検討する必要がある。

肺門部の肺がんはX線やCTでは発見が困難であるが、数ミリの大きさの時期から喀痰細胞診が陽性になる頻度が高く、気管支鏡により局在が決定される。PETでは1センチ以下では検出が困難といわれ、喀痰細胞診の精度を超えることはできないと思われる。また喀痰細胞診陽性であっても気管支鏡や耳鼻科的な検索で異常を指摘できない場合もあり、そのような例での局在決定に使えるのではないかとの期待もあるが、前述のように肺門部には生理的な集積もあり、通常の気管支鏡で指摘できない病巣は気管支上皮を置き換えるだけの薄いがんであり、このような病巣はPETの検出の限界を超えており、気管支鏡で指摘できない肺門部病巣をPETで指摘することはないと考える。

末梢型の肺がんは一般には間接または直接X線撮影で発見され、「東京から肺がんをなくす会」を初めとする先進的な検診機関ではCTでの検診がおこなわれている。肺野末梢から発生する小型の肺がんは、CTの所見から、全体が非常に淡いすりガラス状の部分からなるGGO型、内部に含気のほとんどない充実型、GGOの内部に濃度の高い部分を有する混合型に大きく分けられることが多い。

GGO型は極めて早期の腺がんあるいはその前がん状態である異型腺腫様過形成(AAH)の可能性が極めて高い。CTでは比較的容易に指摘できるが、単純写真ではほぼ全例指摘できず、PETも陽性になることはほとんどない。逆に微小な炎症の治療過程でも、CTでこのような陰影を呈する場合があります。そのような例ではPETはむしろ陽性になることがあり、陰影の発見にも、良悪性の鑑別にもPETの果たす役割は少ないと考える。

混合型はCTでは容易に指摘できるが単純写真では困難な場合が多く、PETでは充実部分がある程度大きくなると陽性になる頻度は高くなるが、含気の程度では陰性の場合も少なくない。このような

陰影を呈するのは高分化腺がんが大半で、高分解能CTで陰影への気管支、血管の集束、スピキュラ、胸膜陥入などを認めれば診断も高率に可能で、質的な診断にも必ずしもPETは必要としない(図1)。

図1

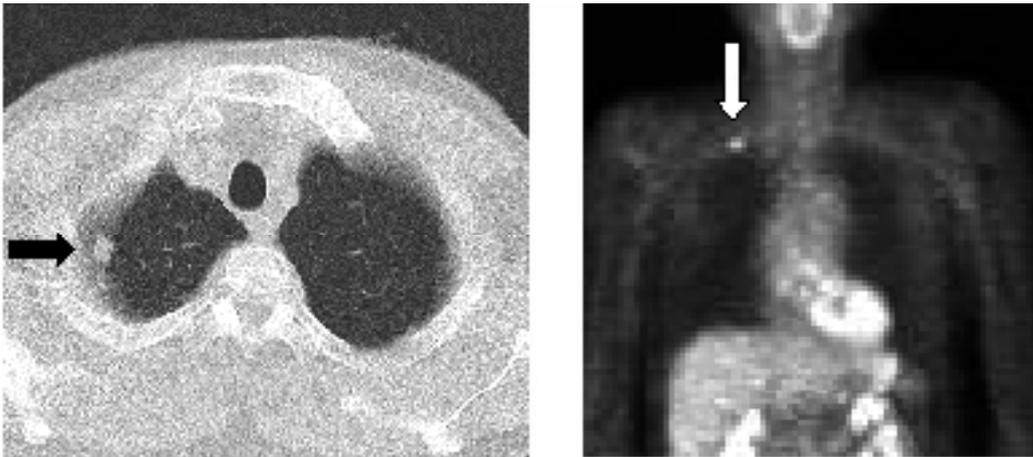


上はCT検診で発見された左S6aの混合型陰影を呈する高分化腺がん(白矢印)。X線では指摘できず、FGD-PETでも同部位の集積は指摘できない。

充実型の陰影はCTでは容易に指摘され、X線でも一般には容易であるが部位によっては肺門縦隔あるいは肋骨との重なりで指摘できないこともある。PETでは1センチ以上でがんであればほぼ確実に指摘することは可能と思われるが、このような陰影を呈するのはむしろ炎症性の肉芽腫などの良性の結節が多く、その一部もPETは陽性になることが知られている(図2)。

ただし、肺がんである場合には低分化腺がん、扁平上皮がん、小細胞がんなどの悪性度の高いがんの可能性が高く、これらのFDG-PETの陽性の程度は炎症よりも一般に高く、ある程度の良悪性の鑑別も可能とされている。さらに、これらの悪性度の高いがんでは1センチ前後でも肺門縦隔リンパ節や遠隔臓器への転移もまれではなく、がんの病期診断にはPETの有効性は高いと考えられる。

図 2



左はCT検診で発見された右肺尖外側の充実型結節(黒矢印)。X線では部位的に指摘できないが、右のFDG-PETで明瞭に指摘でき(白矢印)肺がんの可能性が高い。

検診の効率等から見た、X線、CT、PETの比較

次に、総合的に胸部X線とCTとPETを比較すると、撮影時間ではX線が1秒以下、CTでは10秒前後に対し、PETでは現状では30分以上と大きな差がある。全体的な処理能力はX線は1分以下、CTは5分程度に対し、PETでは注射から撮影までにも安静時間が必要で被験者の拘束時間は2時間程度になってしまう。読影に関してはX線は数秒に対しCTは数分を要している。PETについてはCTよりは短時間と考えられるが正確なデータはない。

被曝に関しては、検診用の低線量CTは単純写真の10倍程度とされているが、最新の装置では撮影時間の短縮や、デテクターの改良などで低減化が進んでいる。PETの被曝量に関しては、施設や使用する機器によっても異なるが、人間が1年間に浴びる自然放射能と大差がないとされている。しかし、X線やCTが撮影部位を中心に被曝するのに対し、PETの場合は全身で被曝し、また尿中に排泄され膀胱に一定時間たまるので生殖腺の被曝については検討の余地があると思われる。

総合的な病巣の検出能はCTが最も優っており、X線も充実性の2センチ以上程度の病巣であれば一般的には検出できるが、解剖学的に指摘困難な部位もあり、その点でPETは優れていると考える。

装置の費用に関してはX線は最も安価で、CTも一方では高性能化が進むとともに普及機においては低廉化が進んでいる。しかしFDG-PETは ^{18}F の半減期が110分と短いため自施設内で作成しなくてはならず、撮影装置以外にサイクロトロンやFDGの合成、点検装置が必要であり非常に高価である。現在、他の核種のように専門施設からFDGの供給を可能にすることが検討されており、これが許可されれば、注射後に安静にして待機する場所と、撮影装置のみを設置すれば検査可能になり、現在よりは安価になると考えられる。

FDG-PETのもう一つの問題は、注射をしなくてはならない点にある。X線もCTも注射が不要なので、撮影は1ないし2人の放射線技師のみで可能であるが、PETの場合は必ず静脈注射が必要で、放射線技師以外にサイクロトロンを運転する技術者、薬剤師、医師、看護師が必要になる。

したがって、現状でのPETは、肺に関してはCTおよび喀痰細胞診を超えることはできず、FDG-PETをまず行い、その異常部分だけの精密検査をおこなうというPET firstの考えは肺がん検診としては不相当と考え、むしろCTの所見に応じて必要な場合にFDG-PETを使用するべきと考える。

まとめ

FDG-PETでは、糖代謝の盛んな部位のみが積極的に濃染して表示されるという特徴があり、がん検診に利用すると「あらゆるがんが早期に発見できる」と、一部のマスコミで過剰な報道が行われている。しかし、検出能で見ると、肺がんに関しては、肺門部がんに関しては喀痰細胞診に劣り、末梢部に関してはX線よりは優れているものの、CTよりは劣っている。

ただし、CTで発見される結節状陰影の中で、充実性の陰影に関しては、CTのみで良悪性の鑑別が困難であるがFDG-PETを組み合わせることにより、効率よく病期を含めて判定が可能になると考える。

総合的にみて、撮影時間や費用、静注をしなくてはならない点などでFDG-PETを一般的な肺がん検診として普及させることは困難であろうが、将来FDGの供給が容易になれば人間ドックのメニューのオプションとして普及する可能性は高いと思われる。

「東京から肺がんをなくす会」の活動状況

「東京から肺がんをなくす会」事務局

はじめに

「東京から肺がんをなくす会」（以下「なくす会」）は、国立がんセンターの呼吸器グループや肺がん専門医と東京都予防医学協会（以下「本会」）が協力して、1975（昭和50）年8月に設立した日本で最初の会員制肺がん検診組織である。肺がんのハイリスク・グループを対象に半年ごとに年2回の検診を行い、肺がんをできるだけ早期に発見し、適切な治療で肺がんによる死亡ゼロを目的に活動して、本年度で満29年を経過した。

検診は、発足当初は胸部X線写真と喀痰細胞診を併用する方式で実施してきたが、1993（平成5）年9月からは、従来の胸部X線写真と喀痰細胞診に加えてヘリカル（らせん）シングルスライスCT（single helical CT以下SHCT）を世界に先駆けて肺がん検診に導入。さらに、2002年9月には従来のSHCTからマルチスライスCT（multidetector-row CT以下MDCT）へと機種を更新し、撮影機器のグレードアップを図った。

両機種の検診成績の比較については今後数年間の検診成績の累積を待たなければならないが、MDCTはSHCTに比べて画像の鮮明度が格段に高く、より一層検診精度が高まることが期待されている。

「東京から肺がんをなくす会」の現況

表1に「なくす会」の現況を示した。会員の入会条件を、会の発足当初は肺がんのハイリスク・グループである、①男性、②40歳以上、③多量の喫煙者（喫煙指数400以上）、④家系にが

ん歴あり、としたが、実際にはこれらの条件に該当しない人でも“肺がんに関心の深い人”の入会を認めており、現行会員1,063人のうち女性が133人（12.5%）いるほか、39歳以下の人や家系にがん歴のない人なども入会されている。

しかし、入会後の第1回目の検診時に喫煙指数をチェックしてみると喫煙指数400以上が全会員の82.8%を占めており、また会員の平均年齢が65.7歳、50歳以上が92.3%とハイリスク・グループの条件を十分に満たしている。なお、登録会員3,976人のうち、毎年若干名の新規入会者がある一方で退会者もあり、2004年8月現在の実会員数は1,063人となっている。

表1 「東京から肺がんをなくす会」の現況

（1975年9月～2004年8月）

発 足	1975（昭和50）年8月
検診期間	1975（昭和50）年9月～2004（平成16）年8月（29年間）
入会条件	① 40歳以上の男女 ② 多量の喫煙者 ③ 呼吸器に自覚症状 ④ 家系にがん歴
検診方法	① 胸部ヘリカルCT ② 胸部直接X線（背腹、初回時のみ右→左も撮影） ③ 喀痰細胞診 ④ 診察 上記項目による検診を半年ごとに年間2回実施
登録会員数	3,976人
現会員数	1,063人
延べ受診者数	44,669人
現会員の平均年齢	65.7歳
50歳以上の現会員	92.30%
初回時喫煙指数400以上	82.80%
現会員中の女性会員	133人（12.5%）

検診方法

検診は、胸部のMDCTと直接X線撮影、喀痰細胞診、アンケート、診察を6ヵ月間隔で行っている。胸部直接X線は、高電圧で背中から腹部の方向を撮影する(初回時のみ右から左への側面も撮影)。喀痰細胞診は、喫煙と関連が深いとされる肺門部の早期肺がんチェックのために併用しており、集細胞法のサコマノ法(連続3日間の蓄痰法)を用いている。

MDCTは、水平方向に10mm幅のスライス画像を用い、はじめに医師が単独で読影し、次にCAD(コンピュータによる診断支援)の結果を参考にして再度読影し、最終診断としている。さらに、この10mm幅のスライス画像で要精検とされた陰影について、指摘された部位の2mm幅のスライス画像を再構成して2次読影を行い、要精検者の絞り込みを図っている。いずれも、MDCTになってからは液晶モニターにより読影が行われており、ヘリカルCTについてはフィルムレス検診となっている。

また、診断精度向上のため、検診に関係している十数名の医師、放射線技師、細胞検査士、事務局などが一堂に会して、所見の確認や問題症例の検討、また専門医療機関へ紹介した症例の診断結果の確認などを行う合同カンファレンスを、毎月1回開催している。このカンファレンスは検診結果についての最終決定の場であると同時に、診断基準の作成や標準化の検討にも活用されており、ここで蓄積された経験は検診の精度管理にとって欠かすことのできないものとなっている。

検診成績

表2に、検診結果をヘリカルCT導入前と導入後に分けて示した。導入前の1975年9月から1993年8月までの

18年間に、延べ26,338人に検診を実施し43人の肺がんを発見している。10万人対比は163であった。これに対し導入後の1993年9月から2004年8月までの11年間では、延べ18,331人に対して実施した検診で82人の肺がんが発見され、10万人対比も447と約2.7倍に高まっている。

このように、ヘリカルCTの導入により肺がんの発見率が上がった一方、検診の結果「要精検」となった人も導入前の5.1%から導入後10.0%と約2倍に増加している。これは、従来の胸部直接X線では描出されない微小な陰影が、CT画像により多数指摘されるようになったためと考えられる。精密検査としては高分解能CTや気管支ファイバースコープ、針生検、喀痰細胞診の再検査などが行われるが、本会では気管支ファイバースコープ、針生検等の精査は

表2 「東京から肺がんをなくす会」の成績

(1975年9月～2004年8月)		
	ヘリカルCT導入前	ヘリカルCT導入後
[期間]	1975年9月～1993年8月	1993年9月～2004年8月
受診者数	26,338人	18,331人 (経過観察含)
要精検者数	1,331人 (5.1%)	1,830人 (10.0%)
経過観察	[定期検診時ルーチンCT+TSCT]	196人 (1.1%)
発見肺がん数(対10万人比)	43人 (163)	82人 (447)
[部位別]		
肺門型肺がん	7人 (16.3%)	6人 (7.3%)
肺野型肺がん	36人 (83.7%)	76人 (92.7%)
[組織型別]		
腺がん	21人 (48.8%)	52人 (63.4%)
扁平上皮がん	15人 (34.9%)	21人 (25.6%)
小細胞がん	5人 (11.6%)	4人 (4.9%)
その他	2人 (4.7%)	5人 (6.1%)
[病期別]		
I A	18人 (41.9%)	62人 (75.6%)
I B	5人 (11.6%)	4人 (4.9%)
II A	3人 (7.0%)	4人 (4.9%)
II B	3人 (7.0%)	0人 (0%)
III A	8人 (18.6%)	5人 (6.1%)
III B	1人 (2.3%)	3人 (3.7%)
IV	5人 (11.6%)	4人 (4.9%)
[発見理由・重複あり]		
喀痰細胞診	15人 (34.9%)	15人 (18.3%)
喀痰細胞診のみ発見	5人 (11.6%)	5人 (6.1%)
胸部直接X線	38人 (88.4%)	19人 (23.2%)
胸部直接X線のみ発見	28人 (65.1%)	0人 (0%)
ヘリカルCT	—	76人 (92.7%)
ヘリカルCTのみ発見	—	53人 (64.6%)
[5年生存率](複数回)	49% (53%)	80% (85%)
[平均腫瘍径]	30.4 mm	17.3 mm

表3 ヘリカルCT導入後に発見された肺がんの内訳

(1993年9月～2004年8月)

	全症例 のべ受診者数 18,331 人	CT初回検診発見 のべ受診者数 2,147 人	CT複数回検診発見 のべ受診者数 16,184 人
発見数/対10万比	82人 (447)	20人 (932)	62人 (383)
発見時平均年齢	66.9歳	63.6歳	68歳
〔部位別〕			
肺門型肺がん	6人 (7.3%)	2人 (10.0%)	4人 (6.5%)
肺野型肺がん	76人 (92.7%)	18人 (90.0%)	58人 (93.5%)
〔組織型別〕			
腺がん	52人 (63.4%)	14人 (70.0%)	38人 (61.3%)
扁平上皮がん	21人 (25.6%)	5人 (25.0%)	16人 (25.8%)
小細胞がん	4人 (4.9%)	0人 (0.0%)	4人 (6.5%)
その他	5人 (6.1%)	1人 (5.0%)	4人 (6.5%)
〔病期別〕			
I A	62人 (75.6%)	12人 (60.0%)	50人 (80.6%)
I B	4人 (4.9%)	2人 (10.0%)	2人 (3.2%)
II A	4人 (4.9%)	0人 (0.0%)	4人 (6.5%)
II B	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)
III A	5人 (6.1%)	2人 (10.0%)	3人 (4.8%)
III B	3人 (3.7%)	2人 (10.0%)	1人 (1.6%)
IV	4人 (4.9%)	2人 (10.0%)	2人 (3.2%)
〔発見理由・重複あり〕			
喀痰細胞診	15人 (18.3%)	5人 (25.0%)	10人 (16.1%)
喀痰細胞診のみ発見	5人 (6.1%)	1人 (5.0%)	4人 (6.5%)
胸部直接X線	19人 (23.2%)	9人 (45.0%)	10人 (16.1%)
胸部直接X線のみ発見	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)
ヘリカルCT	76人 (92.7%)	19人 (95.0%)	57人 (91.9%)
ヘリカルCTのみ発見	53人 (64.6%)	10人 (50.0%)	43人 (69.4%)

できないので、所見に応じて十分な検査・治療が可能な専門の医療機関へ紹介している。

発見された肺がんの内訳をみると、部位別では、肺の入り口にあたる気管支の太い部分にできる肺門型肺がんが導入前の16.3%から導入後7.3%とわずかに減少しているが、導入後発見された肺門型肺がん6例中5例(83.3%)が喀痰細胞診によってのみ指摘されており、CTや直接X線撮影などの画像では指摘が困難とされる肺門部の肺がん発見に、喀痰細胞診の効果が示唆される結果となっている。特筆すべきは、肺野型肺がん76人のうち、53人(64.6%)がヘリカルCTでのみ指摘が可能であったことである。ちなみに、胸部直接X線でのみ指摘が可能であった症例は「0」である。

また組織型別では、予想されたとおり腺がんの増加が顕著で、導入前の48.8%から63.4%になっている。平均腫瘍径は、導入前の30.4mmから導入後17.3mmとなり、約半分の大きさでチェックが可能

となっている。病期別の内訳では、大きさは3cm未満で、がんが原発巣にとどまり、リンパ節や他の臓器には転移を認めない段階であるIA期の割合が41.9%から75.6%へと増加しており、CT導入によって早期の肺がんをより多く見つけられるようになったことがわかる。さらに、5年生存率も導入前の49%から80%へと大幅に向上し、「肺がんは助からない病気」とのイメージを一掃する結果を得ている。

表3にヘリカルCT導入後に発見された肺がんのうち、初回検診発見と複数回検診発見の割合を示した。初回の検診時に肺がんと診断された人は、82人中20人(24.4%)で、これらの方は入会時すでにがんがあった方である。これに対し、2回目以降の複数回検診で発見された人は62人(75.6%)で、IA期の割合も初回時の12人(60.0%)に比べて50人(80.6%)と多く、継続受診の必要性がうかがえる結果となっている。

なお、発見時の年齢は、全症例125人中、60～69

歳が63人(50.4%)と最も多く、次いで70歳以上が41人(32.8%), 50~59歳が16人(12.8%), 49歳以下5人(4.0%)となっており、60歳以上での発見が全体の82.3%を占めている。

おわりに

高速らせんCTと喀痰細胞診による肺がん検診の有効性について2001年、厚生労働省の研究班は、「死亡率減少効果についての研究結果が出るまで評価を保留する」との見解を示した。現在、鈴木隆一郎医師(大阪府立成人病センター特別研究員)を主任研究員とする研究班がコホート症例による調査・研究を行っており、2004年6月には「男性で36%、死亡率の減少が示唆された」との中間報告が行われている。

その研究結果に大きな期待を寄せて注目しつつ、「なくす会」では2002年9月、長年使用してきたSHCTの老朽化に伴い、最新鋭のMDCTへと機種更新を行った。2002年9月~2004年8月までの2年間の成績では、精密検査での高分解能CTの実施率がSHCT時代の9%から1.4%に激減している。2mm画像を再構成することである程度高分解能CTの代用ができるため、精密検査を減らすことが可能になったと考えられる。

まだ暫定的なシステムでの稼働段階であり実施期間も短いですが、このようなMDCTの特性を活用して、今後もさらに精度の高い検診システムの確立を目指した取り組みを続けていきたい。