

## PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究

所属 京都大学医学部附属病院  
探索医療センター検証部  
研究者 小島 伸介

**研究要旨：** 全身 FDG-PET スキャンを用いた癌検診について、1 施設で後向きコホート研究を行い、他の施設で前向きコホート研究の中間解析（1 年目）を行った。いずれの施設でも対象の約 7% が PET 検査により癌の疑いと診断され、約 1% が癌の確定診断を受けた。

**A. 研究目的：**日本における癌の発生数は、胃癌および子宮癌は過去 30 年間で半減したが、肺癌、大腸癌、乳癌などは生活習慣の変化とともに増加の一途をたどっており、依然主要な死因を構成している。そして癌の征圧戦略には、早期発見・早期治療がますます重要となっている。FDG-PET 検査は近年広く癌の診断に用いられるようになり、頭頸部腫瘍の診断と管理に対する有用性、肺小結節および腫瘍の診断、乳癌の診断、原発性大腸癌の病期分類などで評価が進み、その有用性が広く認められている。しかし無症状の集団に対する検診については、山中湖クリニックによる後向き研究があったのみで、信頼性の高い検証的研究は未だ行われてこなかった。一方、健康志向の機運の高まりから FDG-PET スキャンを用いた癌検診の受診者数は増加しており、FDG-PET スキャンを用いた癌検診の有効性の検証は急務であった。このため、ある施設で全身 FDG-PET 検査を用いた癌検診の有効性に関与すると考えられる因子について後向き調査を行い、また、別の施設でこのデータを基礎として、全身 FDG-PET 検査を用いた癌検診を受診した集団を対象とした癌による死亡率をエンドポイントとして検証する前向きコホート研究を計画した。

**B. 研究方法：**後向き研究：西台クリニック（東京都板橋区）において、2002 年 8 月から 2003 年 7 月までに PET を含む癌検診を受診した者 5816 例を調査した。このうち癌の既往のある者、癌の疑いのある者を、癌のリスクの高い集団として除外し、癌の既往および癌を疑わせる症状を有しない 4906 例を解析対象とした。受診者は全身 PET スキャン、頸部・胸部・腹部ヘリカル CT、骨盤部 MRI、血液検査（血球数、生化学検査、腫瘍マーカー：CEA、AFP、

CA19-9、PSA（男性）、CA125（女性）、便潜血検査、尿検査を検診プログラムとして受診しており、これらのデータを集計、解析した。

プロスペクティブ研究：浜松 PET 検診センター（静岡県浜松市）では、2003 年 8 月から 2004 年 7 月までに浜松ホトニクス社従業員とその家族から受診希望者を募集した。受診希望者に説明書に従い検診内容を説明し、検診および調査の同意を書面にて確認した後、問診票により背景因子情報を収集、身体測定、全身低線量ヘリカル CT 検査、頭部、腹部及び骨盤部 MRI 検査、血液生化学検査、便潜血検査、腫瘍マーカー検査（CEA、CA19-9、SCC、PSA（男性）、CA125（女性））、全身 PET スキャンを行った。検診後、有害事象の発生についてもチェックし、要精査の診断を行った者については精密検査を勧め、後日確定診断情報を調査した。2004 年 12 月時点（検診後 5 ヶ月～1 年 4 ヶ月）で、収集できたデータの集計、解析を行った。受診者 1197 例全例の背景因子、診断情報が得られ、228 例（全体の 19%）から確定診断情報を得た。

（倫理面への配慮）

本年度に行った研究はいずれも単一研究機関での研究ではあるが、確定診断や予後情報などの情報取得や、当該施設以外での統計解析などで他の連携施設との情報交換が発生したため、2002 年 7 月に施行された「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）から定める疫学研究の範疇と考え、この指針に準拠して研究を推進した。

すなわち、「3.研究者等が遵守すべき基本原則」中の「(1)疫学研究の科学的合理性及び倫理的妥当性の確保」に基づき個人の尊厳と人権を尊重した、明確かつ具体的な研究計画書を作成し、当該研究機関の

倫理審査委員会での審議を経て、当該研究機関の長の許可を受けた上で研究を行った。

次に「(2) 個人情報の保護」に基づき、登録された受診者の情報は、基本的に院内で取り扱われ、収集されたデータの統計解析において、カルテ番号とは別の施設内研究番号を用い匿名化して解析を行った。そのため、受診者名などの直接受診者を識別できる情報が院外に出ることはなかった。

次に、「(3) インフォームド・コンセントの受領」については、西台クリニックでは2002年8月から2003年7月までの1年間の受診者についての後向き研究であったため、研究同意書を取得することは困難であったが、浜松 PET 検診センターにおいては、研究計画書の計画に基づいて説明を行い、研究の同意を得たうえで情報収集、追跡調査を行った。さらに「(4) 研究成果の公表」に基づき、「(2)」の個人情報保護のため研究対象者の匿名化を適切に行ったうえで研究結果を公表した。

**C. 研究結果：後向き研究（西台クリニック）**では、4906例の無症状で癌病歴のない受診者の年齢は平均55.1歳、(標準偏差10.6歳)で、男女別症例数は男性2495例、女性2411例であった。このうち11.6% (569/4906) でFDG 取り込み異常の所見が得られ(表1)、そのうち癌を疑わせる所見は6.8% (333/4906) であった(表2)。さらにこの中から全体の0.9% (42/4906) に癌が検出された。癌が検出された受診者42例のうち、甲状腺癌18例、大腸癌9例、乳癌5例、肺癌4例、前立腺癌2例、腎細胞癌2例、卵巣癌1例、卵巣癌+子宮内膜癌1例であった。このうち大腸癌3例、肺癌2例、乳癌1例、腎細胞癌2例がStage Iであった(表3)。また、PET 陰性所見でありながら1年以内に癌の診断を受けた受診者が15例あり、1年以内に癌の診断を受けた受診者全体の26% (15/57) であった。PET 検査で癌の疑いがなかった15症例のうち、甲状腺癌4例、肝臓癌1例、肺癌2例、乳癌1例、腎細胞癌3例、前立腺癌3例、膀胱癌1例であった(表4)。偽陰性例を受診後1年以内に癌の診断を受けた者とみなすと、PET 検診の感度は73.7% (42/57)、特異度は94.0% (4558/4894)、陽性適中率は12.6% (42/333) と推定された(表5)。

また、前向き研究(浜松 PET 検診センター)では、2003年7月より2004年8月までに1197例の35歳以上の健常成人に検診を行い、平均年齢は47.3歳(標準偏差7.7歳)であった。男女数はそれぞれ

男性838例、女性359例となった。また、既往歴については大腸ポリープの既往のある受診者が83例あり、うち治療済みの者が77例であった。全受診者中の7.8% (93/1197) からPET 検査で癌の疑いの診断が得られ、その中から全体の1.0% (12/1197) から癌の確定診断が得られた(図1、表6)。12例のうち、甲状腺癌が6例、乳癌が3例、前立腺癌が2例、異所性悪性胸腺腫が1例であり、うち乳癌2例がStage Iであった。これらのPET により癌が検出された症例のうち、CTで陰性の癌が9例(表7)、MRIで陰性の癌が10例であった。(表8) またPET で偽陰性の癌は1例であった。

**D. 考察：**西台クリニックでも浜松 PET 検診センターでも、同様に全体の約1%の癌をPET により発見することができた。山中湖クリニックによる報告の2.1%に比べると低い値ではあるが、依然日本の年齢調整癌死亡割合の3倍に相当する割合であった。また、CT、MRIでも検出されない癌がPET により検出された点も注目すべき事項である。

癌種別の検討では、西台クリニックでも9例、山中湖クリニックでも4例見られた大腸癌が浜松 PET 検診センターでまったく見られなかったこと、浜松 PET 検診センター受診者の背景に既治療の大腸ポリープの既往があることから、さらに詳細な背景情報の分析が必要であると考えられる。

受診者の背景情報としては、西台クリニックでは平均年齢が55.1歳であったのに対し、浜松 PET 検診センターでは平均年齢は47.3歳とやや若年であった。山中湖クリニックの検診結果は平均年齢52.2歳と西台クリニックとほぼ同じ年齢であったが、癌の発生数そのものに大きな差がみられるため、今回追跡できなかった集団の情報、および背景因子の違いなどを詳細に検討する必要があると考えられる。これらのことも考慮し、浜松 PET 検診センターの前向きコホート研究では、質の高い調査を行える環境を整備した。その結果、詳細な背景情報、各種検査の情報を得ることができた。しかし一方で、現時点(2004年12月時点)全体のうち19%しか確定診断がついておらず、感度、特異度等を算出するに至っていない。受診後2年の追跡調査でできるだけ精密な確定診断情報を収集し、背景因子や各種検査の情報との関連を検討すべきと考える。

**E. 結論：**西台クリニックでも浜松 PET 検診センターでも、同様に全体の1%の癌をPET により発見

することが出来た。次年度には背景因子等を整理しリスク因子の探索を行う予定であり、この研究において PET 検診の有効性の検証ができると考えられる。さらに、PET 施設間のネットワークを構築することでこれらの情報を共有し、さらに多岐に渡るデータを集積、解析する予定である。

#### F. 研究発表：

##### 1. 論文発表：

該当せず

##### 2. 学会発表：

1) Kojima S., Hara A., Kosaka N., Matsuo Y., Suzuki H., Torigoe S., Suzuki T., Teramukai S., Uno K., Fukushima. M. Cancer screening using whole-body  $^{18}\text{F}$ FDG-PET scan in healthy voluntary subjects. *Proc ASCO 2004* 23:535, (abstract #6072) 2004.

2) Kojima S., Inubushi M., Ozawa F., Okada H., Tanaka M., Fukunaga Y., Oda E., Teramukai S., Fukushima M., Nishizawa S. Cancer screening trial using whole-body  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET scan in healthy subjects - Hamamatsu Medical Imaging Center study. *ASCO 2005*, in press

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず

表 1：西台クリニック FDG 取り込み像の異常の割合

| FDG 取り込み像 | N    | %    |
|-----------|------|------|
| 異常        | 569  | 11.6 |
| 正常        | 4337 | 88.4 |
| 合計        | 4906 | 100  |

表 2：西台クリニック FDG 取り込み異常像の分類

| PET 画像診断             | N   |     |
|----------------------|-----|-----|
| 悪性を疑う FDG 取り込み増加     | 46  | 333 |
| 悪性を否定できない FDG 取り込み増加 | 284 |     |
| FDG 取り込み低下           | 1   |     |
| FDG 取り込み像の変形         | 2   |     |
| 良性と考えられる FDG 取り込み増加  | 226 |     |
| 詳細情報が得られず            | 10  |     |
| 合計                   | 569 |     |

表 3：西台クリニック 検診陽性（悪性を疑う/否定できない診断）例での癌の確定診断

|      |    |   |
|------|----|---|
| 甲状腺癌 | 18 | 全て乳頭癌   |
| 大腸癌  | 9  | 全て腺癌;<br>Stage 0/I/II/IIIA/IV: 1/2/3/1/1<br>と多発性結腸癌 1 例 |
| 乳癌   | 5  | 非浸潤癌 1 例と Stage IIA/IIB/IIIA:2/1/1                      |
| 肺癌   | 4  | 全て非小細胞癌; Stage IA/IIB/IIIA:2/1/1                        |
| 前立腺癌 | 2  | いずれも腺癌;<br>Jewett stage : C と D                         |
| 腎細胞癌 | 2  | いずれも Stage I  |
| 卵巣癌  | 1  | 明細胞癌 / Stage C  |
| 重複癌  | 1  | 卵巣癌と子宮内膜癌   |
| 合計   | 42 |   |

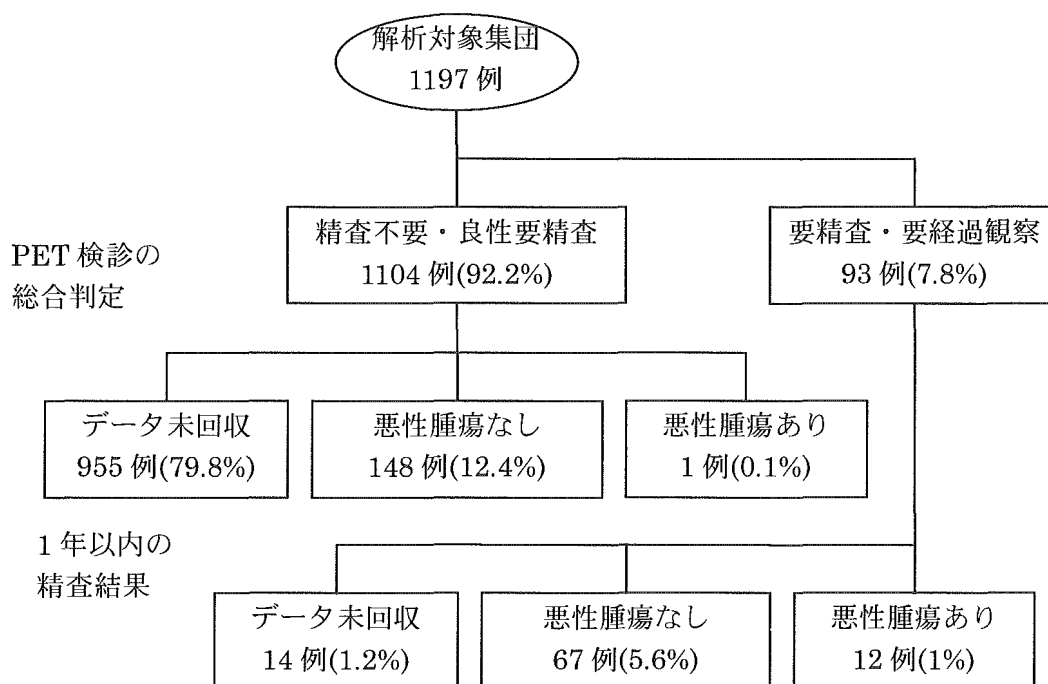
表 4：西台クリニック 検診陰性（良性/詳細情報なしの FDG 取り込み増加、FDG 取り込み正常）例での癌の確定診断

|       |    |                 |
|-------|----|-----------------|
| 甲状腺癌  | 4  | 乳頭癌 3 例、髄様癌 1 例 |
| 腎細胞癌  | 3  | 3 例とも明細胞癌       |
| 前立腺癌  | 3  | 3 例とも腺癌         |
| 肺癌    | 2  | いずれも腺癌で Stage I |
| 乳癌    | 1  | 吸引細胞診で class V  |
| 肝臓癌   | 1  | 肝細胞癌、経過の詳細は未報告  |
| 膀胱癌   | 1  | 移行上皮癌           |
| Total | 15 |                 |

表 5：西台クリニック 検診陽性/陰性と癌あり/なしのクロス集計表

|    |    | 癌  |      | 合計   |
|----|----|----|------|------|
|    |    | 陽性 | 陰性   |      |
| 検診 | 陽性 | 42 | 291  | 333  |
|    | 陰性 | 15 | 4558 | 4573 |
| 合計 |    | 57 | 4849 | 4906 |

図 1 浜松 PET 検診センター PET 検診の総合判定および精査結果についての模式図



進捗

表 6：浜松 PET 検診センター PET 検診の総合判定集計表

|           | 確定診断分類 |        |        | 合計   |
|-----------|--------|--------|--------|------|
|           | 悪性腫瘍あり | 悪性腫瘍なし | データ未回収 |      |
| 要精査・要経過観察 | 12     | 67     | 14     | 93   |
| 要精査以外     | 1      | 148    | 955    | 1104 |
| 合計        | 13     | 215    | 969    | 1197 |

表7：浜松 PET 検診センター CT 診断の集計表

|                 |                 | 確定診断分類 |   |        |     |        |     | 合計   |     |
|-----------------|-----------------|--------|---|--------|-----|--------|-----|------|-----|
|                 |                 | 悪性腫瘍あり |   | 悪性腫瘍なし |     | データ未回収 |     |      |     |
| CT<br>(頭頸部、胸腹部) | いずれかで要精査        | 3      | 4 | 44     | 130 | 22     | 284 | 69   | 418 |
|                 | 要精査なくいずれかで要経過観察 | 1      |   | 86     |     | 262    |     | 349  |     |
|                 | 要精査・要経過観察なし     | 9      |   | 85     |     | 685    |     | 779  |     |
| 合計              |                 | 13     |   | 215    |     | 969    |     | 1197 |     |

表8 浜松 PET 検診センター MRI 診断の集計表

|                 |                 | 確定診断分類 |   |        |    |        |    | 合計   |    |
|-----------------|-----------------|--------|---|--------|----|--------|----|------|----|
|                 |                 | 悪性腫瘍あり |   | 悪性腫瘍なし |    | データ未回収 |    |      |    |
| MRI<br>(頭部・骨盤部) | いずれかで要精査        | 2      | 3 | 10     | 22 | 12     | 61 | 24   | 86 |
|                 | 要精査なくいずれかで要経過観察 | 1      |   | 12     |    | 49     |    | 62   |    |
|                 | 要精査・要経過観察なし     | 10     |   | 189    |    | 908    |    | 1107 |    |
|                 | 検査せず            | 0      |   | 4      |    | 0      |    | 4    |    |
| 合計              |                 | 13     |   | 215    |    | 969    |    | 1197 |    |