

200500463A

厚生労働科学研究費補助金  
第3次対がん総合戦略研究事業

新しい検診モデルの構築と  
検診能率の向上に関する研究

平成17年度  
総括・分担研究報告書

主任研究者 土屋 了介

平成18(2006)3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

新しい検診モデルの構築と検診能率の向上に関する研究

土屋了介 ----- 2

## II. 分担研究報告

1. 新しい検診モデルの構築と検診能率向上に関する研究

—胸部CTスクリーナー制度の構築—

土屋了介 ----- 6

2. 肺がん検診モデルの最適化に関する研究

江口研二 ----- 9

3. MSCTの肺癌検診への応用に関する研究

児玉哲郎 ----- 12

4. 肺がんCT検診に関する効率化の研究

池田徳彦 ----- 14

5. 新しい乳がん検診の効率向上に関する研究

遠藤登喜子 ----- 16

6. 肺がんCT検診の効率的実施方法に関する研究

柿沼龍太郎 ----- 19

7. 情報発信システムに関する研究

金子昌弘 ----- 22

8. 乳がん検診におけるPET検査の有効性に関する研究

村松幸男 ----- 24

9. 肺がん検診における分子マーカーモデルに関する研究

光富徹哉 ----- 26

10. 発見がんについての観察値と予測値の比較検討

濱島ちさと ----- 28

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 31

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

----- 34

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
総括研究報告書

新しい検診モデルの構築と検診能率の向上に関する研究

主任研究者 土屋了介 国立がんセンター中央病院副院長

**研究要旨** 肺がん検診に関して、新しい検診モデルとしての診療放射線技師が検診 CT 画像の一次読影を担当する胸部 CT スクリーナー制度の原案を検討した。肺がん高危険群の同一集団に対する繰り返し CT 検診では浸潤性肺腺がんが有意に減少し、stage shift 効果もあることを明らかにした。喀痰、口腔粘膜中の細胞のサイトメトリ解析では、口腔粘膜の正常細胞の解析情報のみで、その症例が肺癌か非癌かを 75% の正確さで検出しえた。乳がん検診においては、デジタルマンモグラフィの液晶モニタによる画像診断には機器の品質管理と読影診断法について指針作成が必要であること、また、PET 検査に関しては現時点では付加的な検診方法であることを明らかにした。

**分担研究者**

土屋了介	国立がんセンター中央病院	副院長
江口研二	東海大学医学部呼吸器内科学	教授
児玉哲郎	栃木県立がんセンター	病院長
池田徳彦	国際医療福祉大学附属三田病院呼吸器外科	教授
遠藤登紀子	国立病院機構名古屋医療センター放射線科	部長
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	室長
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	室長
村松幸男	国立がんセンター がん予防・検診研究センター検診部	部長
光富徹哉	愛知県がんセンター胸部外科	部長
濱島ちさと	国立がんセンター がん予防・検診研究センターがん情報研究部 診療支援情報室	室長

## A. 研究目的

現行の検診体制が機能しており、今後さらに患者の増加が予想される肺がん、乳がんについて新たな検診モデルを構築し検診能率の向上を図ることを目的とする。

肺がん検診に関しては、新しい検診モデルのひとつとして、診療放射線技師が検診CT画像の一次読影を担当する胸部CTスクリーナー制度を提案する。従来の胸部写真による検診に代わるまたは相補的に最適化された肺がんCT検診モデルを確立するための検討を行う。

## B. 研究方法

CTスクリーナーに対する意識、業務内容、その需要と養成者数、検診状況、業務量を明確にするために全国アンケート調査を実施した。アンケート結果を踏まえCTスクリーナーが習得すべき事項を検討し、そのために必要な講習内容の原案を作成した。また、自己学習に必要なティーチングファイル（案）などのプログラムを開発した。肺がんCT検診の画像を読影している医師と、読影トレーニングを経た診療放射線技師に、匿名化した検診CT画像を用いモニタ読影での肺結節の存在診断能に関する実験を実施中である。効率よくCT検診を実施するためのコンピュータ診断支援装置（CAD: computer-aided diagnosis）の開発の基盤作りとして、CT画像の匿名化システムの構築に取り組んだ。

研究フィールドのひとつである東京から肺がんをなくす会における肺がんCT検診でretrospectiveに同一集団の繰り返しによる効果を解析し、肺がんの発見率の推移やstage shiftの有無を検討した。

喀痰、口腔粘膜中の細胞を細胞画像解析装置を用いてサイトメトリー解析を実施し100項目にわたる核微細構造のデータの中から10項目を組み合わせることで肺がん患者と正常人を最も鑑別しうることが明らかになった。この結果をもとに“被検者の正常細胞の解析により、その個人の肺癌の危険性をスコア化する”プログラムのテストセット作成を行った。また、通常の方法で培養した正常気管支上皮細胞

をコントロールとし、肺癌培養細胞と一緒に培養した正常気管支上皮細胞をケースとして、これらの差を検出しうるかを検討した。

手術を施行した原発性肺癌症例のうち、EGFR変異の有無がすでに決定されている腺癌症例89例を対象として、これらの症例のCT画像を用いて、consolidation部分の割合、胸膜陥凹、spiculation、air bronchogramとEGFR変異の有無の関係について検討した。

乳がん検診では、マンモグラフィのデジタル化が急速にすすみつつありモニタの表示機能および最適な観察環境をファントムの画像と臨床画像を用いて検討した。乳がん検診におけるPET検査の有用性をマンモグラフィと超音波で発見された乳がんをgold standardとして検討した。

国立がんセンターがん予防・検診研究センターの受診者の検査歴と、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、前立腺がんについての文献に基づいて感度及び滞在時間を仮定し予測値を算出した。予測値（E: expected numbers）と観察値（O: observed numbers）から、O/Eを算出した。

（倫理面への配慮）

個人票登録でのプライバシー保護に関して、厚生労働省疫学研究の指針など関連指針を遵守し、本研究にかかわる全てのスタッフにプライバシー保護に関する教育を徹底する。X線線量については、検診の現場において被曝量の軽減に関する情報を現場スタッフに徹底させる。

## C. 研究結果

アンケート回答施設数（一般病院）は全国208施設であり、肺がんCT検診を行う準備があると回答した施設は全体の30%であった。1施設に2人のCTスクリーナー（ダブルチェックを行なう）を想定し、必要とされるCTスクリーナーを4800人とした。医師側がCTスクリーナーに望む業務内容は存在診断（95%）、病変部の追加撮影（79%）、精度管理（72%）であり、拾い上げ病変は肺野内結節（93%）、炎症等緊急病変（87%）の順であった。また結節サ

イズは5mm以上が60%と最も高かった。模擬講習会を想定して講習会テキスト原案を作成した。また、web ベースで提供可能なティーチングファイル(案)を開発した。

「Solid 結節の場合 5mm 以上、すりガラス陰影 (pure GGO: ground-glass opacity) の場合 10mm 以上の肺結節の存在診断に関して、5mm 再構成画像は、2mm 再構成画像と比較してどの程度診断能に差が出るのか検討する」ため、「読影トレーニングを経た診療放射線技師の結節の局在診断能は、1cm 以上の結節であれば、CT 検診の読影をしている放射線科医師と差がない」のか検討するために、5mm 再構成の検診 CT 画像を 78 症例(約 5,000 スライス)を CT 検診の読影に従事している医師 11 人と読影トレーニングを経た診療放射線技師 10 人に読影をしてもらい、肺結節の局在診断を評価した。2mm 再構成画像の読影は、2006 年度に予定しており、実験は進行中である。結節データベース上で、CAD 開発のための対象者を選択できるようにし、該当受診者の CT 画像から、胸郭部分の CT 画像を抽出できるように撮影範囲を入出力可能とした。それらの文字情報にもとづき研究用画像サーバーより CAD 開発対象となる画像を呼び出し匿名化するシステムを開発した。

東京から肺がんをなくす会の同一集団のデータを用いて肺がん高危険群における繰り返し CT 検診の有用性を検討した。平均 3.5 年(最長 11 年)の繰り返し検診において、発見肺がんの中で、浸潤性腺がんのみに stage shift 効果と肺がん発見率の減少効果を有意に認めた。

喀痰、口腔粘膜中の細胞のサイトメトリー解析では、今回作成されたプログラムによれば口腔粘膜の正常細胞の解析情報のみで、その症例が肺癌か非癌かを 75%の正確さで検出しえた。またサブセット解析では早期癌も進行癌と同等のスコアを示し、早期癌の検出力も十分であることが示唆された。また培養細胞を用いたモデル化実験においては、本プログラムを用いることによりケースとコントロールを 90%の精度で鑑別可能であった。

CT 画像所見と EGFR 変異の有無の關係に

ついて検討した結果は、consolidation の割合が 50%未満/50%以上別に、EGFR 変異あり/なし 39/43 と 3/4 ( $P>0.999$ )、胸膜陥凹 あり/なしでそれぞれ 29/29 と 13/18( $P=0.804$ )、spiculation のあり/なしでそれぞれ 20/28 と 22/19( $P=0.292$ )、air bronchogram のあり/なしでそれぞれ 25/22 と 17/25( $P=0.289$ )であった。

乳がん検診におけるデジタルマンモグラフィのモニタ診断にあたり、表示解像度が 2048×2560 画素数以下の液晶モニタによる一定条件でのファントム画像はハードコピーに及ばない項目が多く、また、臨床画像の主観的評価は、ハードコピーには及ばない結果であった。

PET の乳がん検出率、感度、特異度、陽性的中率、正診率はそれぞれ 0.44%, 43.75%, 99.43%, 87.5%, 99.37% であった。PET の FDG 集積性と病理学的進行度、画像所見との検討により PET は腫瘍を有する浸潤性乳がんの診断に有用であったが、石灰化を有する非浸潤性乳がんの診断に有用でないことが明らかとなった。

がん予防・検診研究センターにおけるがん検診では発見がんの観察値と予測値を比較検討すると、観察値が予測値を上回ったのは男性では胃がんと前立腺がん、女性では肺がんと乳がんであった。疫学上は過剰診断の可能性が示唆された。

#### D. 考察

新しい検診モデルとしての診療放射線技師による胸部 CT スクリーナー制度は、検診能率の向上に寄与することが期待される。

肺がん CT 検診を同一集団に対し繰り返し実施することにより浸潤性肺腺がんの減少効果を期待できることが示唆された。末梢型の肺腺がんは世界的に増加しており、CT 検診が検診対象や間隔を適切に選択することにより、効率のよい検診となりうるということが示唆された。

サイトメトリーの手法は高危険群に対する感度の向上とともに、低リスク群に対する特異度も許容範囲内であり、検診の効率化に有用であることが示唆された。

乳がん検診においてデジタルマンモグラフィのモニタ診断は一定の表示条件のもと

ではハードコピーによる診断より診断能が低下する危険性があり、導入にあたっては操作法・読影法を確立し教育することが必要である。

#### E. 結論

新しい検診モデルとしての胸部 CT スクリーナー制度の原案を検討した。今後、関係諸団体と胸部 CT スクリーナー制度の可能性につき検討する予定である。肺がん CT 検診の効率化のために、コンピュータ診断支援装置の開発に取り組んでいる。肺がん高危険群の同一集団に対する繰り返し CT 検診では浸潤性肺腺がんが有意に減少し、stage shift 効果もあることが判明した。検診の効率化にサイトメトリ解析はその一候補となりうる。EGFR mutation の有無を CT 画像診断から予測することは困難である。乳がん検診においては、デジタルマンモグラフィの液晶モニタによる画像診断には機器の品質管理と読影診断法について指針作成が必要であること、また、乳がん検診としての PET 検査に関しては現時点では付加的な検診方法であることを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

各分担研究報告書参照

##### 2. 学会発表

各分担研究報告書参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
分担研究報告書

新しい検診モデルの構築と検診能率の向上に関する研究  
－胸部CTスクリーナー制度の構築－

分担研究者 土屋了介 国立がんセンター中央病院副院長  
研究協力者 花井耕造 独立行政法人国立病院機構栃木病院放射線科

**研究要旨** 肺がん死の増加に伴い低線量肺がんCT検診は早期肺がん発見の方法として期待される。この受診者数の増加に対して肺がんCT検診を精度良く、効率的に行うためには検診能率と読影能率の向上が不可欠となる。この課題に対して本班は診療放射線技師のスキルをベースとした胸部CTスクリーナー制度を提案する。肺がんCT検診において胸部CTスクリーナーによる1次スクリーニングが行なわれることで多くの受診者がいつ、どこでも精度の高い肺がんCT検診を受診できる体制が構築される可能性がある。

#### A. 研究目的

低線量CT肺がん検診は、早期肺がんの発見手段として最も有効な手法である。しかし現行の胸部X線写真による肺癌検診の受診者数は年間700万人以上であり、現在の肺癌検診をCT検診で置き換えるには読影医が足りない。また肺癌CT検診は既に6万人以上が行われ、その読影は全て医師により行われている。しかしこれ以上の受診者数の増加に対しては読影医の確保とその養成、精度の維持には限界がある。この問題点に対して本研究班では肺がんCT検診のための胸部CTスクリーナー制度を提案する。胸部CTスクリーナー(以下CTスクリーナー)の目的は放射線技師のスキルを1次スクリーニングに活用することにある。これにより読影能率の向上と読影医の負担軽減を行い、肺がん検診全体を精度良くかつ効率的に行う。CTスクリーナー制度の導入により多くの受診者がいつ、どこでも精度の高い肺がんCT検診を受診できる体制が構築される可能性がある。

#### B. 研究方法

(a) CTスクリーナーに対する意識、業務

内容、その需要と養成者数、検診状況、業務量を明確にするために全国アンケート調査を実施した。アンケートは日本放射線技師会、胸部CT検診研究会、全国労働衛生協会ホームページを通じて行った。対象は胸部CT検査、検診分野における医師、技師とし、その内容はCTスクリーナーに対して求める業務内容、スキャン条件、検診内容などとした。(b) アンケート調査による需要予測に基づきスクリーナー養成者数を定める。(c) 放射線科医、検診現場における医師の要求内容を明確にした後、CTスクリーナーが到達すべき1次スクリーナーとしての能力(検出すべき病変、サイズ、性状、その他)を定める。(d) CTスクリーナーの到達能力を得るために必要な講習内容、講習時間、講習テキスト内容の原案を定める。(e) 講習会支援に必要なティーチングファイル(案)、講習会支援プログラムを開発する。(f) 医師と技師間の読影実験を行なうことでCTスクリーナーの有効性評価を行なう。また、模擬講習会前後における読影実験を行なうことで模擬講習会の有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

倫理面での配慮としては、厚生労働省臨床試験倫理指針など関連指針を遵守し実施した。

### C. 研究成果

アンケート回答施設数（一般病院）は全国 208 施設であった。検診を行っている施設の回答は医師 92 名、技師 103 名であった。全国 208 施設の中で胸部 CT 検診を行う準備があると回答した施設は全体の 30% であった。放射線技師の登録総数は 5 万人であり、全国の一般病院数、診療所の中で X 線 CT 装置が設置されている施設数は約 7920 である。1 施設に 2 人の CT スクリーナー（ダブルチェックを行なう）を想定し、必要とされる CT スクリーナーを 4800 人とした。この人数を基本に、講習会受講者数、受験者数、講習会開催回数を決定する必要がある。

医師側がスクリーナーに望む業務内容は存在診断（95%）、病変部の追加撮影（79%）、精度管理（72%）であり、拾い上げ病変は肺野内結節（93%）、炎症等緊急病変（87%）の順であった。また結節サイズは 5mm 以上が 60% と最も高かった。これらの基礎資料を参考に検診現場が望む CT スクリーナーの到達能力を以下の如く定めた。すなわち、i) 10mm 以上の大きさを持つ結節の確実な発見と指摘、ii) 要医療を伴う感染症、炎症性陰影などの発見と指導医への報告、iii) 5-10mm の大きさの結節の発見と指摘、iv) 正常なものを正常と判断する能力、v) 被検者の被曝に関する十分な管理能力と線量評価・線量測定が行える能力、vi) 受診者情報保護・管理の能力である。

Web ベースで提供可能なティーチングファイル（案）を開発した。また講習会支援アプリケーションとして管電流シミュレーション&仮想結節プログラム、および受診者情報管理のための総合データベースを開発した。

診療放射線技師の読影能力を評価するために読影実験を開始した。模擬講習会の有効性評価は駒沢大学の OA システムを用い、模擬講習会前後での読影実験にて行な

うことを予定している

### D. 考察

がん死が増加する中で国民の肺がん CT 検診に対するニーズは急速に高まっている。今後、増加する肺がん CT 検診に対して、その質を担保しなければならない。重要なことは多くの受診者がいつ、どこでも精度の高い肺がん CT 検診を受診できる体制を構築することにある。今後、講習会テキスト原案、ティーチングファイル（案）、支援ソフトを試用し、模擬講習会企画の試験運用を行う。CT スクリーナーの業務は医師の監督下での行われることは基本姿勢であり、そのための専門的トレーニングが行われることが前提である。重要なことは quality を保ちつつ医療費の cost-saving をしつつ、そして適切なトレーニングを受けた放射線技師のスキルを十分に活用することにある。

### E. 結論

胸部 CT スクリーナー制度の関する基礎的な検討を行った。今後、関係諸団体と胸部 CT スクリーナー制度の可能性につき検討する予定である。

### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Suzuki K., Tsuchiya R., et al. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact. Ann Thorac Surg 81:413-420, 2006
2. Shibata T., Tsuchiya R., et al. Genetic Classification of Lung Adenocarcinoma Based on Array-Based Comparative Genomic Hybridization Analysis: Its Association with Clinicopathologic Features. Clin Cancer Res 11(17): 6177-6185, 2005
3. Watanabe S., Tsuchiya R., et al. Institutional report-Thoracic



general      The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 4: 106-109, 2005

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
特になし。

## 肺がん検診モデルの最適化に関する研究

分担研究者 江口研二 東海大学医学部内科学系教授

**研究要旨** 肺がん高危険群に対する同一集団の繰り返し低線量CT検診では、浸潤性肺腺がんが有意に減少し、stage shift 効果もあることが判明した。  
教育研修および自己試験と評価に応用可能な tutorial maxima というソフトウェアを開発した。任意の仮想結節や線量ノイズをCT検診画像上に挿入しうるソフトで、今後さらにバージョンアップを図る。

### A. 研究目的

低線量CTによる肺がん検診の効率化を図り、従来の胸部写真による検診に代わるまたは相補的な最適化された肺がん低線量CT検診モデルを確立させる。さらに、肺がんリスク群別に、適正な検診間隔なども明らかにする。

低線量CTによる肺がん検診において、スクリーナー制度を確立し、読影医の教育研修や自己試験による評価に応用しうるITソフトウェアを作成し、効率のよい肺がん低線量CT検診診断環境モデルを確立させる。

### B. 研究方法

研究フィールドのひとつである東京から肺がんをなくす会における同一集団の繰り返し検診による効果を retrospective に解析した。高危険群の繰り返し検診で肺がんの発見率、繰り返しによる発見肺がんの stage shift の有無などに関して統計学的な解析を行った。

CT技術グループと共同研究として tutorial maxima というソフトウェアを開発した。

(倫理面への配慮)

倫理面での配慮としては、厚生労働省臨床試験倫理指針など関連指針を遵守し、本研究にかかわるプライバシー保護に関する教育を徹底する。

### C. 研究成果

1) 東京から肺がんをなくす会の同一集団(1877名)のデータを用いて、肺がん高危険群における繰り返し低線量CT検診の有用性を検討した。この結果、平均3.5年(最長11年)の繰り返し検診において、発見肺がんの中で、浸潤性腺がんのみに stage shift 効果と肺がん発見率の減少効果を有意に認めたが、その他の組織型では明らかな傾向が認められなかった。すなわち同一集団の繰り返し検診では、浸潤性肺腺がん減少効果を期待しうることが示唆された。末梢型の肺腺がんは世界的に増加しており、低線量CTによる検診が、検診対象や間隔を適切に選択することにより、効率のよい検診となりうることを示唆される。

2) 低線量CTによる検診画像上に、任意の性状、大きさ、配置の仮想結節を挿入すること、および任意の線量ノイズのシミュレーションを重ねあわせる画像作成ソフトウェアを作成した。低線量CTによる胸部検診スクリーナー養成の読影練習や資格試験、読影医師の自己研修と評価に応用しうるソフトを目指した。現在の段階では、手法として、下記のような操作が可能となった。

仮想結節として、大きさ・形状・性状などを任意に設定できる仮想結節を画像上の

任意の場所に挿入する。線量シミュレーションとして仮想的に任意の線量に相応するノイズを挿入し、擬似的に低線量の画像を作成する。上記で作成された仮想結節と線量シミュレーションをその場で組み合わせることができる。被験者のレベルに合わせて仮想結節と線量シミュレーションの組み合わせを変えることができる。

#### D. 考察

1) 同一集団の繰り返し検診によってどのような事象が起こるのかは、その検診方法の評価や検診対象集団の医学的特性を分析するのに有効な手段である。

今後は、各地域で行われている計画的な低線量CT検診の中で、同一集団を対象とした繰り返し検診発見肺がんの分析を多数例で行い、低線量CTによる適切な検診対象を抽出したい。

2) tutorial maxima のソフトウェアの利点として、単にスクリーナー養成だけでなく、医師の読影能研修や評価にも応用しうること、教育研修あるいは資格試験用にたくさんの実例症例を収集する必要がないこと、任意に挿入画像をシャッフルすることにより、学習効果を低減できるのでたくさんの試験問題を用意する必要がなくなること、web site にアクセスすれば、自分の都合のよい時間に、自己研修や自己試験評価をできることなどが考えられる。また、Web base のシステムなので、リアルタイムの管理記録によって、このような教育研修制度や資格制度を運営する事務局では、各自がカリキュラムや試験のどの段階をクリアしているのかが簡単に把握できることになる。

今後、リアルタイムのシャッフル機能、多機種CT画像に対応、汎用ソフト対応、難易度ごとのカリキュラム組み込みなどが必要である。

#### E. 結論

肺がん高危険群に対する同一集団の繰り返し低線量CT検診では、浸潤性肺腺がんが有意に減少し、stage shift 効果もあることが判明した。教育研修および自己試験と評価に応用可能

な tutorial maxima というソフトウェアを開発した。任意の仮想結節や線量ノイズをCT検診画像上に挿入しうるソフトで、今後さらにバージョンアップを図る。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Eguchi K., et al. Meeting summary of the 12th international conference on screening for lung cancer: Nara, Japan April 2005. Journal of Thoracic Oncology 1(2); 190-197,, 2006
2. Kawata Y., Kakinuma R., Eguchi K., Kaneko M., et al. Growth-rate estimation of pulmonary nodules in three-dimensional thoracic CT images based on CT density histogram analysis and its application to nodule classification. Proc SPIE, 6143: (in press), 2006
3. Saita S., Eguchi K., et al. Algorithm of pulmonary emphysema extraction using low dose thoracic 3D CT images. Proc SPIE; 6143: (in press), 2006
4. Abe Y., Eguchi K., et. al. A Computer-aided Diagnosis (CAD) System in Lung Cancer Screening with Computed Tomography. Anticancer Research 25; 483-8, 2005
5. Seki N., Eguchi K., Kaneko M., et al. The decreased detection rate and the stage shift in lung adenocarcinoma during long-term repeat low-dose helical CT screening. Lung Cancer 49; Suppl. 2, S186-7, 2005
6. 宮下和人、江口研二、他 胸部 X 線 CT 像における小結節像からの炎症性小結節の自動認識の 1 手法 Medical Imaging Technology 23: 161-71, 2005
7. 柿沼龍太郎、江口研二、金子昌弘、土屋了介 低線量CTによる肺癌検診のガイドライン annual review 呼吸器 2006 185-92, 東京 中外医学社

2006

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)  
分担研究報告書

MSCT の肺癌検診への応用に関する研究

分担研究者 児玉哲郎 栃木県立がんセンター所長兼病院長

研究要旨 シングルスライスCTに比較して、肺がん検診にマルチスライスCTを用いる有用性は、撮影時間の短縮、小陰影の指摘画像等で得られた。2000年より実際の検診(本年度まで6年間)に応用した。要精検率は6年間で、11.6%であった。1年目はすべてが初回受診例であったために、27.7%と比較的高かったが、経年受診例が加わる2年目以降低下した。2年目10.2%、3年目10.1%、4年目7.4%、5年目7.9%、6年目は6.7%と経年受診者が加わると7%前後まで低下した。従来の間接写真による肺がん検診の要精検率に近づいてきた。

A. 研究目的

マルチスライスCT(MSCT)の肺がん検診への応用が研究目的である。わが国ではCTを用いた肺がん検診を世界に先駆けて始めたという経緯があり、現在多くの施設で肺がんCT検診が行われている。初期の検診結果の報告も数多くなされておられ、その結果によるとCTによる肺がん検診では従来の胸部単純写真による検診に比べ、より小型で早期の肺がんが発見されるとしている。肺がん検診で使用されているCT装置の多くはシングルスライスCT(SSCT)であり、MSCTを用いている施設はまだ少ない。我々の施設では2000年6月よりMSCTを導入して肺がん検診を行っている。まず、MSCTを用いた肺がん検診と従来のSSCTを用いた肺がん検診の撮影条件から得られた撮影時間、画像、被曝線量に関して比較を行い、低線量CTを用いた肺がん検診におけるMSCTの有用性が得られた。今回6年間当施設で行われているMSCTを用いた肺がん検診の検診成績を報告する。

B. 研究方法

MSCT肺がん検診は、東芝製 Aquilion を用い撮影条件として、30mA、120kV、ディテクタ幅5mm×4列、回転速度0.5秒/回転、

ヘリカルピッチ5.5、再構成間隔5mmで行った。

検診は当センターのモデル検診事業として行っており、宇都宮市近郊の3町(2005年度からは町村合併のため2町)、公立学校共済組合・地方職員共済組合の中の希望者を対象に実施している。同時に、胃がん、大腸がん、乳がん、子宮がんおよび腹部超音波検査を行っている。

(倫理面への配慮)

検診については、診断と解析は通常の検査で得られたデータのみを使用した。また、患者の個人情報の管理を厳密に行い、診断結果は通常の報告形式に則って行った。

C. 研究成果

2000年6月から2006年2月末までの6年間に計4,981人の受診者があった。要精検は577人であり、要精検率は11.6%であった。このうち15例の肺がんを発見した。また、喀痰細胞診のみで発見された扁平上皮癌が1例あった。要精検率では1年目は27.7%と比較的高かったが、2年目は10.2%に低下し、3年目は10.1%、4年目は7.4%、5年目は7.9%、6年目は6.7%、平均計11.6%であった。経年受診者の要精検率は、3~7%の間にあり、2004年度の総

受診者 808 名について、受診回数と要精検率をみると初回 231 名 13%、2 回目 108 名 7%、3 回目 100 名 5%、4 回目 123 名 3%、5 回目 246 名 6%であった。2 回目以降はおおよそ 5%前後であった。2004 年度までの発見肺がんは 13 例で、その多く (10 例) は初回例で、2 回目以降の発見例は 3 例に過ぎなかった。

#### D. 考察

現在、日本の多くの施設で実施されている肺がん CT 検診は主に SSCT が用いられている。しかしながら今後、MSCT の普及とともに肺がん CT 検診も SSCT から MSCT へと移行していくものと予想される。これにより、これまでの標準であった 10mm 厚画像から、より薄いスライス厚の画像作製が可能となり、2mm 厚や 1mm 厚での肺がん CT 検診が可能となる。しかし、これに伴い読影する画像枚数は飛躍的に増加し、MSCT を用いた肺がん CT 検診では SSCT を用いた肺癌 CT 検診の約 10 倍もの画像枚数となる。このため、もはやフィルムによる読影は成り立たず、読影方法は従来のフィルム読影からモニター読影に変更する必要がある。さらには scan data を貯めておく storage device も必要不可欠となる。また、読影者の負担も大きくなる。MSCT を用いた肺がん CT 検診普及のためには MSCT 撮影条件の設定、読影方法の検討、周辺機器の整備が必要となる。今回実際の検診へ導入した結果、ほぼ良好な成果を得ることができた。今後の課題は、検診 CT により指摘された病変が最終診断されていく経緯を解析し、精査後の追跡方法を検討することである。また、集積されたデータについて、検診受診者の年齢、喫煙などのリスク因子別などを考慮し、CT 検診の効率と安全性の面から、検診対象者や検診間隔などを検討していく必要がある。さらに、各検診機関と協力して CT 検診の合理的評価のために統一したデータベース化も重要な課題である。

#### E. 結論

肺がん検診に MSCT を用いることにより、従来の CT 検診と同等の被曝量で短時間に体軸分解能の良好な画像を得ることができ

た。要精検率は 1 年目では 28.0%と比較的高かったが、経年受診により 7%前後にまで低下し、従来の間接写真による肺がん検診の要精検率に近づいてきた。今後は、高率な偽陽性率、読影医の負担などの問題点を解消し、至適な CT 肺がん検診を確立して行きたい。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 近藤哲郎、児玉哲郎、他：CT で発見された末梢小型肺病変への対処。内科、95:113-116, 2005
2. Mori K., Niki N., Kondo T., Kamiyama Y., Kodama T., Kawada Y. and Moriyama N.: Development of a Novel Computer-Aided Diagnosis System for Automatic Discrimination of Malignant From Benign Solitary Pulmonary Nodules on Thin-Section Dynamic Computed Tomography. J Comput Assist Tomogr 2005; 29:215-222

##### 2. 学会発表

1. 近藤哲郎、児玉哲郎、他：肺結節の体積変化を評価可能なコンピュータソフトの使用経験。第 12 回胸部 CT 検診研究会大会、岡山、2005. 2
2. Kondo T., Kodama T., et al 12th International Conference on Screening for Lung Cancer. 2005, 04 Nara.
3. 近藤哲郎、児玉哲郎、他：低線量マルチスライス CT を用いた肺癌検診—約 5 年間の結果—。第 46 回日本肺癌学会総会、千葉、2005. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 肺がん CT 検診に関する効率化の研究

分担研究者 池田徳彦 国際医療福祉大学附属三田病院呼吸器外科教授

研究要旨 効率的な肺癌検診を行うため、肺癌の高リスク症例を選別する方法を開発することが望まれる。喀痰や口腔粘膜の正常細胞を採取しサイトメトリ解析することにより、比較的高率に肺癌症例と正常者を鑑別するプログラムを作成した。また、このプログラムの正当性を培養細胞を用いた実験モデルを用いることにより検証した。サイトメトリの手法は非侵襲的で簡便なため肺癌検診の前選別に応用可能であることが示唆された。

### A. 研究目的

検診を効率的に運用するためには肺癌のリスクの高い集団と低い集団を客観的に評価し、検診方法、検診間隔に差をもたせることも必要であろう。喀痰、口腔粘膜中の細胞を細胞画像解析装置を用いてサイトメトリ解析することにより肺癌の危険度を評価し、それにより CT 検診の対象者を前選別することが可能かを研究目的とする。今期の目的としては肺癌のリスクを評価するプログラムを完成し、その妥当性を検証することである。

### B. 研究方法

肺癌患者 52 例および正常人 54 例から得られた喀痰材料、および肺癌患者 69 例、正常人 45 例から得られた口腔粘膜の正常細胞を研究対象とした。このうち無作為に抽出した、癌患者由来の正常細胞 138000 個と正常人由来の正常細胞 90000 個を研究対象とした。

サイトメトリ解析によりすべての細胞に関し、100 項目にわたる核微細構造のデータを得た。これら 2 群の細胞の特徴を明らかにするため discriminant function analysis を行い、10 項目を組み合わせることにより両群を最も鑑別しうることが明らかになった。この結果をもとに“被検

者の正常細胞の解析により、その個人の肺癌の危険性をスコア化する”プログラムのテストセット作成を行った。また、正常気管支上皮細胞の培養細胞を用いた実験系を作成し、このプログラムの正当性を評価した。すなわち、通常の方法で培養した正常気管支上皮細胞をコントロールとし、肺癌培養細胞と一緒に培養した正常気管支上皮細胞をケースとして、これらの差を検出しうるかを検討した。

(倫理面への配慮)

患者の個人名(イニシャルを含む)は使用せずに、登録番号を使用し、個人識別情報の厳重な管理を行なう為に、登録番号と試料の符号との対比(個人情報管理)は、データ管理責任者の責任のもとでのみ行う。したがって、試料提供者の臨床情報と本研究を通じて得られる解析結果との対応関係は、データ管理者のみが連結可能である。本研究過程のどの段階においても個々の試料に関する氏名、住所、生年月日等の個人情報は厳重に保護される。なお、本研究の計画書に関しては参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

今回の研究で作成されたプログラムによれば口腔粘膜の正常細胞の解析情報のみで、

その症例が肺癌か非癌かを 75%の正確さで検出しえた。またサブセット解析では早期癌も進行癌と同等のスコアを示し、早期癌の検出力も十分であることが示唆された。また培養細胞を用いたモデル化実験においては、本プログラムを用いることによりケースとコントロールを 90%の精度で鑑別可能であった。

#### D. 考察

血液や喀痰など非侵襲的な検体からバイオマーカーを解析し、検診へ応用することが研究されている。遺伝子解析を基盤とした研究が多いが、今回の研究で用いたサイトメトリーの手法もバイオマーカーの候補として可能性があることが示唆された。喀痰細胞診を例にとると、現状では喀痰中に癌細胞が存在した場合、陽性（肺癌）と診断される。しかし癌細胞が存在しなくとも、サイトメトリーのスコアが上昇していれば、肺癌のリスクは高いと診断しうる。また口腔粘膜は採取も簡単で負担も少ないため、これを喀痰の代用として検診に応用すれば検診の効率化に貢献するものと考えられる。サイトメトリーの手法は高危険群に対する感度の向上とともに、低リスク群に対する特異度も許容範囲内であり、検診の効率化に有用であることが示唆された。

#### E. 結論

検診の効率化にバイオマーカーの導入は有用と考えられるが、サイトメトリー解析はその一候補となりうる。今年度で作成したテストセットを用いて前向きな症例集積を行い、臨床応用の可能性を検証することが期待される。

#### F. 健康危険情報

有害事象、合併症は皆無であった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ikeda N., Hayashi A., Miura Y., Okunaka T., Okuzawa K., Tsuboi M., Suga Y., Kato H. Present strategy of lung cancer screening and surgical management Annals of Thoracic and

Cardiovascular Surgery 11: 363-366, 2005

2. 池田徳彦 画像無所見肺癌（喀痰細胞診陽性）の局在診断 肺癌の臨床 2004-2005, 99-104, 2005

##### 2. 学会発表

1. Ikeda N. Interactive Video Session on endoscopic Procedures 11th World Conference on Lung Cancer, 2005. July 4, Barcelona
2. Ikeda N. Recent advances in endoscopic early detection of bronchial lesions 11th World Conference on Lung Cancer, 2005. July 4, Barcelona
3. Ikeda N. Advances in endoscopic diagnosis of early lesions of the bronchus 11th World Conference on Lung Cancer, 2005. July 4, Barcelona
4. Ikeda N. Early detection of intraepithelial lesions of the bronchus using autofluorescence bronchoscopy 1st Asian Pacific Congress on Bronchology and Interventional Pulmonology, 2005 November 25-26, Makuhari
5. Ikeda N. Recent Advances in Endoscopic Early Diagnosis Workshop of Bronchoscopy and Autofluorescence Bronchoscopy at Persahabatan Hospital 2005 September 20-21, Jakarta
6. 池田徳彦 池田賞受賞記念講演：気管支領域における自家蛍光診断 第22回日本呼吸器内視鏡学会総会 2005年6月10日、東京
7. 池田徳彦 高齢者（80歳以上）に対する外科治療の検討 第105回日本外科学会定期学術集会 2005年5月11-13日、名古屋
8. 池田徳彦 高齢者（80歳以上）に対する外科治療の検討 第22回日本呼吸器外科学会総会 2005年6月2-4日、京都

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



## 新しい乳がん検診の効率向上に関する研究

分担研究者 遠藤 登喜子 国立病院機構名古屋医療センター放射線科部長

研究要旨 ファントムおよび臨床画像を用い、モニタの表示機能および最適な観察環境を検討した。表示解像度5MP以下の液晶モニタでのマンモグラフィ診断能は、ハードコピーより低下する可能性があり、臨床画像の評価も低かった。モニタ読影環境は、モニタ輝度：400～500cd/m<sup>2</sup>、室内照度：0～100 lx では可及的高輝度/低照度が望ましい。

### A. 研究目的

乳がん検診の中心的役割を果たしているマンモグラフィもデジタル化が進んでおり、約3200台のマンモグラフィの約1/3はデジタルマンモグラフィで、急増しつつある。現在、その大部分はハードコピーで診断されているが、今後モニタ診断に移行することが予測されている。マンモグラフィは、所見が微細であり、かつ所見の描出に多階調を必要とする特異な領域であり、マンモグラフィの読影に適したモニタの選定や読影法についてのガイドライン作りが必須であるとともに、モニタの基本性能に基づいてそれらを決定する必要がある。

本研究ではモニタの表示機能および最適な観察環境を、ACR推奨マンモグラフィ用ファントムおよび日本医学放射線学会推奨ステップファントムの画像と臨床画像を用いて明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

日本の代表的モニタ会社3社のモノクロの1, 3, 5MP液晶モニタを対象として、モニタの表示機能を、ハードコピーの表示能と比較し評価した。画像の撮影にはSiemens社製MAMMOMAT3000を、読取装置には富士フィルムメディカル社製FCR PROTECT CSを、ハードコピーはDrypix7000を用いて作成した。モニタ輝度は400cd/

m<sup>2</sup>、読影室内照度は100 lxとし、評価はマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の行なう読影試験A評価を獲得している12名の医師が目視により行なった。ファントム画像は日本医学放射線学会/日本放射線技術学会編マンモグラフィガイドライン 画像評価により評価し、結果は「モニタの種類」を母数因子とし、各「読影者」を変数因子とする、2元配置の分散分析による統計解析を実施した。臨床画像は乳腺内コントラスト、脂肪組織内コントラスト、皮膚面コントラスト、腫瘍・石灰化の存在診断と情報量、粒状性、鮮鋭性について、ハードコピーとの比較を主観的に評価、-2から+2の線分上にプロットし、結果をFriedman検定、その後の検定として、Wilcoxonの順位検定によって解析した。

次に、最も良い評価を得たモニタを用い、最適なモニタ輝度と室内照度をあきらかにする目的で、同様の対象を用いて11名の同様の資格を有する医師による評価実験を、モニタ輝度と室内照度を順次変更して行なった。

### C. 研究結果

ACR推奨ファントムでは、石灰化で4機種にハードコピーとの間に有意差をもって低い評価が示された。ステップファントム

では、分離段数の評価では3機種が、ステップの石灰化では8機種が、ステップの腫瘤では9機種全部がハードコピーより有意に低い評価であった。臨床画像の評価では乳腺内コントラスト、脂肪組織内コントラスト、皮膚面コントラスト、腫瘤(存在)、腫瘤(情報)、石灰化(存在)、石灰化(情報)、鮮鋭性の各項目において、液晶モニタはフィルムがに比較して、有意に低い評価を得た。粒状性でも1機種を除く他の全機種で有意差をもって低い評価であった。

ファントム画像では、環境条件の変化によって、僅かな違いは見られたものの、有意差は認められなかった。臨床画像では、ハードコピーは、石灰化の存在の全て、皮膚面コントラスト、腫瘤(情報)、粒状性の一部を除いて有意に良好であった。環境条件では、高輝度(500 cd/m<sup>2</sup>) / 低照度(0 lux)が、比較的高い順位であった。

#### D. 考察

表示解像度が2048×2560画素数以下の液晶モニタによる一定条件でのファントム画像はハードコピーに及ばない項目が多く、また、臨床画像の主観的評価は、ハードコピーには及ばない結果であった。モニタ診断にあたり、スピードを重視せざるを得ない読影を取り巻く環境や、あるいはモニタの性能を知らずにモニタ診断に変更される状況が起こりうる状況があり、マンモグラフィのモニタ診断は、一定の表示条件のもとではハードコピーによる診断より診断能が低下する危険性があり、導入にあたっては操作法・読影法を確立し教育することが必要である。

モニタ読影にあたる環境条件においては、モニタ輝度：400～500cd/m<sup>2</sup>、部屋照度：0～100 luxにおいては、画像の見え方に明らかな有意差は見られないものの、できる限り、高輝度/低照度の環境で読影することが望ましいことがわかったが、よりよい条件を追求する必要がある。

#### E. 結論

デジタルマンモグラフィの液晶モニタによる読影診断は、使い方を誤ると診断能が低下する恐れがあり、機器の品質管理と用

い方(読影診断法)についての指針の作成が必要である。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 中川俊明、遠藤登喜子、他：乳房X線写真における腫瘤陰影の自動良悪性鑑別システムの開発 - 腫瘤辺縁形状認識のための鋸歯形状領域検出法 - 生体医学工学 43(3)：437-446, 2005
2. 遠藤登喜子：乳がん早期発見の画像診断 (2) . 明日の診療 17(1)：21-28, 2005
3. 遠藤登喜子、他：各領域で最近話題となっている疾患 乳腺-硬化性腺症およびその関連病変と乳癌の画像診断 - 臨床放射線 50(12)：1649-1658, 2005
4. 遠藤登喜子：微小乳がんの診断法 マンモグラフィ. 臨床と研究 82(10)：1612-1618, 2005
5. 大岩幹直、遠藤登喜子、他：juvenile papillomatosis of the breast の2例. 日本画像医学雑誌 24(1)：46-53, 2005
6. 古妻嘉一、遠藤登喜子：マンモグラフィ読影講習会の教育効果と精度管理. 新医療 12月号：122-124, 2005
7. Endo T., et al. Draft diagnostic guidelines for non-mass image forming lesions by the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (JABTS) and the Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Research and Development in Breast Ultrasound: 89-100, 2005, Springer

##### 2. 学会発表

1. 遠藤登喜子：参照用モニタによる診断の危険性について. 第5回デジタルマンモグラフィ分科会, 2005. 2, 横浜
2. 遠藤登喜子、他：浅在病変の検出と診断におけるエラストグラフィの有用性の検討. 第13回日本乳癌学会総会, 2005. 5, 倉敷
3. 古妻嘉一、遠藤登喜子、他：マンモグラフィ (MMG) 読影講習会の教育効果と精度管理. 第13回日本乳癌学会総会, 2005. 5,

倉敷

4. 遠藤登喜子、他：検診マンモグラムの客観的 review system の構築. 第 15 回日本乳癌検診学会総会. 2005.11、京都
5. 遠藤登喜子、他：教育・研修委員会の現状と課題. 第 15 回日本乳癌検診学会総会. 2005.11、京都
6. Endo T. , et al : Automated detection method for architectural distortions based on analysis of structure of mammary gland on mammograms . Radiological Society of North America 2005、Chicago
7. 遠藤登喜子、他：ストレイン エラストグラフィ 乳腺潜在病変の診断におけるエラストグラフィの有用性の検討. 日本超音波医学会第 78 回学術集会 2005.5、東京
8. 遠藤登喜子：乳がん検診と細胞診 基調講演 乳がん検診の最近の動向. 第 46 回日本臨床細胞学会総会 2005.5. 福岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

## 肺がん CT 検診の効率的実施方法に関する研究

分担研究者 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室長

**研究要旨** Multislice CT (MSCT) による肺がん検診の読影能率の向上をはかるため viewer の拡張機能を開発した。発見肺結節の追跡調査を容易にするための結節データベースの拡張検索機能を開発した。胸部 CT スクリーナー養成のための MSCT による肺がん CT 検診の読影教育用ソフトウェアを開発した。MSCT による肺がん検診の画像を読影している医師と読影トレーニングを経た診療放射線技師の検診 CT 画像上での肺結節の存在診断能を比較するための読影実験を実施中である。CAD 開発のための CT 画像匿名化システムを構築した。

### A. 研究目的

- 1) Multislice CT (MSCT) による肺がん検診の読影能率の向上をはかり、発見される肺結節の解析のためのデータベースシステムの機能拡張を行う。
- 2) 肺がん CT 検診の読影教育用ソフトウェアおよびデータ収集ソフトウェアの開発を行う。
- 3) 検診 CT 画像の読影能率の向上検討と、胸部 CT スクリーナー制度検討のため、検診 CT 画像上の肺結節の存在診断能評価のため読影実験を実施する。
- 4) コンピュータ診断支援システム (CAD) 開発のための CT 画像匿名化システムを構築する。

### B. 研究方法

- 1) 読影能率の向上、CAD 開発のため viewer 機能の改良をはかった。肺結節データベースの機能拡張では、発見した肺結節の追跡調査のための検索機能の開発を行なった。
- 2) 当センターにて発見された肺がん症例をもとに MSCT による肺がん検診の読影教育ソフトウェアの開発を行なった。また、各地の検診プロジェクトの症例を画像と

もにデータ収集できるソフトウェアの開発を行なった。

- 3) MSCT による肺がん検診の画像を読影している医師と、読影トレーニングを経た診療放射線技師に、匿名化した検診 CT 画像を用いモニター読影での肺結節の存在診断能に関する実験を実施した。

- 4) 結節データベース上で CAD 開発のための文字情報を入出力できるようにし、それらの文字情報にもとづき研究用画像サーバーより CAD 開発対象となる画像を呼び出し匿名化するシステムを開発した。

(倫理面への配慮)

個人情報扱う場合には、個人情報管理者が文字および CT 画像の匿名化を実施し、受診者のプライバシーは完全に擁護されるようにして研究を実施した。

### C. 研究成果

- 1) Viewer の機能拡張としては、一回のマウスクリックにて以下のそれぞれの機能を実施できるように開発した。すなわち、
  - a) multislice CT による肺がん検診において発見される多数の微小結節の読影能率の向上をはかるため、画像を拡大し、かつ、