

—原—著—

職域におけるメタボリックシンドロームに関する現状 —腹部CTと空腹時血中インスリン値を用いた評価

山本修一郎*, 中川 徹*, 草野 涼*, 赤津 順一*, 小田原 努*, 色川 正貴*

*(株)日立製作所日立健康管理センタ

索引用語: メタボリックシンドローム, CT, 内臓脂肪, インスリン抵抗性

虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患による死亡は、職域において主要な従業員死亡の原因であり、その抑制は重要な課題である。この研究の目的は、職域におけるメタボリックシンドロームの発症状況や、その中心病態とされる内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性に関する現状を把握すること。さらに、メタボリックシンドロームやそのハイリスク者検出のための、空腹時血中インスリン値測定の有効性について検討することである。総合健康診断において、CTによる内臓脂肪面積測定と空腹時血中インスリン値測定(fIRI)測定の両方を施行され、かつ糖尿病、高脂血症、高血圧症の内服治療を行っていない30~60歳の3,318名を対象とした。結果として、メタボリックシンドローム有病率は、男性では30歳代で13.2%と他の年齢層より明らかに少なく、40歳代以降の年齢層では約20~24%であった。女性では、年齢層が高いほど有病率も高くなったが、すべての年齢層で男性より有病率が低く、60歳代でも9.7%にすぎなかった。fIRIとHOMA-IRは、すべての年齢層で内臓脂肪型肥満者が有意に高値であり、年齢層が高いほど有意に低下していた。また、大部分の年齢層で性差は認めなかった。メタボリックシンドロームやそのハイリスク者の検出のためにfIRIやHOMA-IRを用いた場合、従来から健康診断などで取り入れられている空腹時血糖値、脂質、血圧などの一つ一つと比べて感度が高かった。発症抑制のためには、30歳代以前の若い世代への介入が重要と考えられた。また、空腹時血中インスリン値測定が健康診断などで有効活用できる可能性が示唆された。

はじめに

虚血性心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患は職域において主要な死因であり、この発症を予防することは産業医学の分野でも重要な課題となっている。肥満、耐糖能異常、高脂血症、高血圧症などの代謝性疾患は、おのおのが軽度であっても複数集積することにより、虚血性心疾患が高頻度に発症することが報告されており、内臓脂肪症候群, Syndrome X, インスリン抵

抗性症候群など、提唱者によって異なった名称がつけられていた¹⁻⁴⁾。近年、これらの疾患概念はメタボリックシンドローム (MetS) という統一した名称で診断や治療対象となってきており、現在までにWHOや、National Cholesterol Education Program (NCEP) による第三次成人管理基準の改定 (Adult Treatment Panel III : ATP III) により、MetSの診断基準が提唱されている⁵⁻⁷⁾。しかし、これらの基準は欧米人向けに作られたものであり、日本人にそのま

ま適用することは難しかった。2005年、メタボリックシンドローム診断基準検討委員会により日本人のための診断基準が提唱され⁸⁾、この基準は現在、国内において最も受け入れられた指標となりつつある。MetSは内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性がその中心病態であり、この診断基準の中でも内臓脂肪型肥満は必要不可欠な因子として最上流に位置付けられている。その基準として用いられているウエスト周囲径 (男性85cm以上、女性90cm以上) は、

臍レベルのCTによる内臓脂肪面積100 cm²に相当するように近似直線から算出されたものである⁸⁹⁾。ウエスト周囲径の測定は、CT検査に比べて簡便かつ低侵襲であることから、内臓脂肪型肥満の判定のために広く用いられるのは当然のことである。一方、必ずしも正確に内臓脂肪蓄積を評価しているとは言えない。また、臍レベルの内臓脂肪面積を用いて肥満症やMetSを評価した報告は幾つかあるが⁹⁰⁻⁹³⁾、大規模なものは依然として少なく、これに関連する様々な検証が国内外で十分ではない。さらに、内臓脂肪の蓄積がMetSの最上流にあり、次にインスリン抵抗性を生じ、最終的にMetSを発症すると考えるならば、インスリン抵抗性発現者は、内臓脂肪型肥満者と共に介入の標的となるべきハイリスク者であり、その検出はMetSの発症抑制に有効活用できる可能性がある。我々は職場で、腹部CT及び空腹時血中インスリン値(fIRI)を用いて、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、そしてMetSに関する現状について性差、年齢差を含めて検討した。また、MetSやそのハイリスク者検出のための、fIRI測定の有用性についても検討したので報告する。

対象と方法

1.対象者

2004年4月5日から2005年2月28日の期間に、当施設で行われた総合健康診断で、CTによる臍レベルの内臓脂肪面積測定と、fIRI測定の両方を施行された4,521名中、糖尿病、高脂血症、高血圧症の内服治療を行っていない3,318名を対象とした。男性2,823名、女性495名、平均年齢52.3歳。内服治療者を除外した主な理由は、まず、高脂血症内服治療者の中で、高中性脂肪血症及び低HDLコレステロール血症につ

いて治療されている対象者を正確に把握できなかったこと。さらに、各検査項目の平均値などの解析データに、薬剤が及ぼす影響を排除するため、の2点である。

対象者には、総合健康診断に際して十分な説明を行い、インフォームドコンセントを得た。

2.検査方法

CT検査の使用機種は、Radix turbo(日立メディコ(株))、内臓脂肪面積自動解析ソフトにはfat Pointer¹³⁾(日立メディコ(株))を用いた。CTの撮像条件は150mA、120kV、スライス厚2mm、1秒スキャンであり、臍部の一断面を撮像した。CT検査と同日に、総合健康診断において血圧測定及び採血を施行した。空腹時血中インスリン値は、試薬としてアキシムインシュリン・ダイナバック(アボットジャパン(株))を用いたEIA法により測定した。

3.検討項目

1:内臓脂肪面積(VFA)、皮下脂肪面積(SFA)、fIRI、HOMA-IR(=fIRI(μ U/ml) \times 空腹時血糖値(FBS)(mg/dl) \div 405)の年齢層別、性別比較。fIRI、HOMA-IRについては内臓脂肪型肥満(VFA 100cm²以上)の有無別比較も行った。

2:年齢層別、性別、VFAの大きさ別のMetSの有病率。

3:MetS及びMetSハイリスク者を検出するための感度・特異度について、fIRI、HOMA-IR及びMetSを構成する3つの因子(血圧、脂質、血糖値)間で比較。感度・特異度を算出する際に用いたカットオフ値には、MetS構成因子では診断基準で用いられている基準値を使用し、fIRIとHOMA-IRについてはMetS検出のためのreceiver operating characteristic analysis(ROC解析)を用いて独自に設定した。ROC解析は、MetSの診断基準を満たすもの

を真の陽性として行った。

なお、MetS及びMetSハイリスク者とは、a群:内臓脂肪型肥満者(VFA 100cm²以上、他の診断基準構成因子の有無を問わない)、b群:内臓脂肪型肥満があり、かつその他の診断基準構成因子を一つ以上有する者、c群:MetS発症者、の3群とした。また、MetSの診断基準には、メタボリックシンドローム診断基準検討委員会により提唱されたものを使用した。ただし、ウエスト周囲径ではなく、内臓脂肪面積100cm²以上を基準としている。つまり、内臓脂肪面積100cm²以上で、かつ、以下の血圧、脂質、血糖値のいずれか2つ以上を有する場合にMetSと診断した。血圧:収縮期血圧130mmHg以上かつ/または 拡張期血圧85mmHg以上。脂質:中性脂肪(TG)150mg/dl以上かつ/または HDL-コレステロール(HDL-C)40mg/dl未満。血糖値:FBS110mg/dl以上。

HOMA-IRについては、FBS高値例ではインスリン抵抗性の評価が正確ではないとされている。よって、検討項目1及び3のHOMA-IRに関連する解析は、FBS 140mg/dl以上の67名(全体の2%)を除いた3,251名(男性2,757名、女性494名)を対象とした。

4.統計学的解析

検討項目1における平均値の比較には、2群間ではunpaired t-testを、多群間ではTukey法による一元配分分散分析を用いた。この際、TG、HDL-C、fIRI、HOMA-IRについては正規分布化するために対数変換を行った後に解析した。ROC解析を含め、すべての統計処理にはSPSS version 13.0 for Windows(エス・ピー・エス・エス(株))を使用した。

結果

表1に全対象者の人数、年齢、身体

的特徴と各検査の平均値及び標準偏差を男女別に示す。平均年齢は女性の方が高かったにもかかわらず、MetSに関連する検査値は、いずれも男性の方が有意に高値(HDL-Cについては低値)であった。しかし、fIRIに関しては男女間で有意差を認めていない。また、VFAは男性、SFAは女性が有意に高値であった。

VFA, SFA, fIRI, HOMA-IRの年齢層別、性別平均値を表2に、内臓脂肪型肥満の有無別fIRI, HOMA-IRの平均値を表3に示した。表2, 3においては、Tukey法による一元配置分散分析を各年齢層間で行っているが、p値は30歳代との比較のみを表示している。性別にみると、VFAは各年齢層で有意に男性が大きかった。年齢層別にみると、男性の場合、30歳代から40歳代で有意にVFAが大きくなり、40~60歳代では有意差を認めなかった。男性のSFAは年齢層が上がると小さくなっていった。それに対して、女性ではVFA, SFA共に年齢層が上がると増えて増加していた。BMIについては、男性では年齢層が高い程低下し、女性では年齢層別の有意差を認めなかった。fIRI, HOMA-IRを男女間で比較すると、大部分の年齢層で有意差を認めなかった。内臓脂肪型肥満の有無別で比較すると、fIRI, HOMA-IR共に、すべての年齢層で内臓脂肪型肥満者が有意に高値であった。また、内臓脂肪型肥満者・非肥満者ともに、年齢層が上がるに連れて有意な低下を認めた(50~60歳代間では有意差を認めず)。MetSの年齢層別、性別有病者数、有病率を表4に示す。MetS有病率は、男性では30歳代で13.2%と他の年齢層より明らかに低く、40歳代以降の年齢層では約20~24%であった。女性では、年齢層が高いほど有病率も高くなったが、すべての年齢層で男性より有病率

表1 対象者の年齢, 身体的特徴, 検査の平均値(±標準偏差)

	男性(n=2,823)	女性(n=495)
年齢	51.9±9.2**	54.5±8.2
BMI(kg/m ²)	23.7±2.7**	22.7±3.2
収縮期血圧(mmHg)	122.5±12.2**	119.4±13.4
拡張期血圧(mmHg)	77.5±8.4**	73.5±9.0
FBS(mg/dl)	105.8±14.5**	99.0±9.9
中性脂肪(mg/dl)	135.8±92.2**	97.1±64.2
HDL-C(mg/dl)	57.1±14.9**	70.1±15.8
fIRI(μU/ml)	7.72±4.69	7.49±4.15
HOMA-IR*	2.01±1.28*	1.95±0.92
VFA(cm ²)	118.6±54.2**	75.4±45.3
SFA(cm ²)	123.0±52.1**	167.7±73.1

**p<0.001 *p<0.05

*HOMA-IRについては、FBS140未満の3,251名が対象。p値は男女間の比較

BMI: Body Mass Index, FBS: 空腹時血糖値, HDL-C: HDL-コレステロール, fIRI: 空腹時血中インスリン値, VFA: 内臓脂肪面積, SFA: 皮下脂肪面積

表2 内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積, 空腹時血中インスリン値, HOMA-IRの年齢別, 性別平均値(±標準偏差)

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	全体
男性 n(人)	325(324)	634(629)	1,298(1,261)	566(543)	2,823(2,757)
BMI(kg/m ²)	24.3±3.1	24.2±3.0	23.4±2.6	23.3±2.4	23.7±2.7
VFA(cm ²)	108.3±53.0	124.4±52.2	118.8±54.9	117.6±54.5	118.6±54.2
SFA(cm ²)	140.8±66.5	140.2±58.1	115.8±45.7	110.2±40.2	123.0±52.1
fIRI(μU/ml)	9.41±5.26	8.33±4.96	7.27±4.48	7.11±4.17	7.72±4.69
HOMA-IR	2.37±1.41	2.16±1.44	1.90±1.22	1.85±1.06	2.01±1.23
女性 n(人)	28(28)	92(92)	230(229)	145(145)	495(494)
BMI(kg/m ²)	21.5±3.4	22.9±4.1	22.7±3.1	22.7±2.7	22.7±3.2
VFA(cm ²)	38.7±24.3	65.0±47.5	76.9±44.1	86.8±44.1	75.4±45.3
SFA(cm ²)	138.0±61.4	160.5±85.5	170.4±71.6	173.6±67.9	167.7±73.1
fIRI(μU/ml)	8.28±5.27	7.85±5.31	7.10±3.83	7.73±3.48	7.49±4.15
HOMA-IR	2.00±1.41	1.90±1.51	1.78±1.11	1.95±0.92	1.86±1.16

**p<0.001 vs. 30歳代 *p<0.05 vs. 30歳代 **p<0.001 vs. 女性 *p<0.05 vs. 女性

nの()内は、空腹時血糖値140未満の人数(HOMA-IRに関する検討の対象者)で、HOMA-IRの検討時のみ使用

fIRI: 空腹時血中インスリン値, VFA: 内臓脂肪面積, SFA: 皮下脂肪面積

表3 内臓脂肪型肥満の有無別, 空腹時血中インスリン値とHOMA-IRの平均値(±標準偏差)

	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	全体
VFOなし n(人)	175(175)	284(284)	626(615)	303(296)	1,388(1,370)
fIRI(μU/ml)	7.10±3.48	5.80±2.86	5.12±2.68	5.34±2.65	5.56±2.89
HOMA-IR	1.74±0.89	1.42±0.73	1.29±0.73	1.37±0.71	1.39±0.76
VFOあり n(人)	178(177)	442(437)	902(875)	408(392)	1,930(1,881)
fIRI(μU/ml)	11.50±5.79	9.85±5.43	8.72±4.73	8.65±4.32	9.22±4.99
HOMA-IR	2.94±1.56	2.58±1.62	2.30±1.29	2.25±1.07	2.41±1.37

**p<0.001 vs. 30歳代 *p<0.05 vs. 30歳代 **p<0.001 vs. VFOあり

nの()内は、空腹時血糖値140未満の人数(HOMA-IRに関する検討の対象者)で、HOMA-IRの検討時のみ使用

fIRI: 空腹時血中インスリン値, VFO: 内臓脂肪型肥満(visceral fat obesity)

表4 年齢別、性別メタボリックシンドロームの有病率

		男性		女性		全体	
		n	ATP-III	n	ATP-III	n	ATP-III
30歳代	MetS(-)	282(86.8)		28(100)		310(87.8)	
	MetS(+)	43(13.2)	57(17.5)	0(0.0)	1(3.6)	43(12.2)	58(16.4)
40歳代	MetS(-)	502(79.2)		88(95.7)		590(81.3)	
	MetS(+)	132(20.8)	150(23.7)	4(4.3)	5(5.4)	136(18.7)	155(21.3)
50歳代	MetS(-)	1,037(79.9)		215(93.5)		1,252(81.9)	
	MetS(+)	261(20.1)	289(22.3)	15(6.5)	22(9.6)	276(18.1)	311(20.4)
60歳代	MetS(-)	430(76.0)		131(90.3)		561(78.9)	
	MetS(+)	136(24.0)	154(27.2)	14(9.7)	18(12.4)	150(21.1)	172(24.2)
全体	MetS(-)	2,251(79.7)		462(93.3)		2,713(81.8)	
	MetS(+)	572(20.3)	650(23.0)	33(6.7)	46(9.3)	605(18.2)	696(21.0)

n:人数 ()内は%;メタボリックシンドローム診断基準検討委員会で提唱された診断基準によるATP-IIIの列:NCEPによるATP-IIIにより提唱された診断基準による有病者数(有病率)(ATP-IIIの診断基準においても、ウエスト周囲径は内臓脂肪面積100cm²以上で代用した)

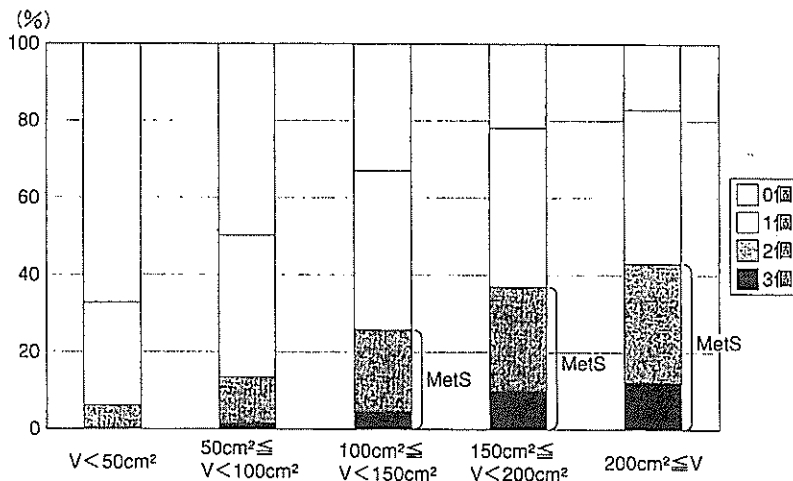


図1 内臓脂肪面積の大きさ別、メタボリックシンドローム構成因子保有数

MetS:メタボリックシンドローム V:内臓脂肪面積
0~3個:高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常の保有数(いずれもMetS診断基準の値を基準値とする)

が低く、60歳代でも9.7%にすぎなかった。表4には、ATP-IIIによる診断基準を用いた場合の有病率も示しているが、日本人のための基準を用いた場合よりも、すべての年齢層、性でやや高い有病率を示した。図1にVFAの大きさ別MetS構成因子保有数を示した。VFAが大きくなるにつれて、MetS構成因子を2つ以上保有している人の割合は増加している。VFAが100cm²以上150cm²未満の集団でMetS有病率は

26%、VFAが200cm²以上の集団ではMetS有病率は43%であった。MetS及びMetSハイリスク者の検出能に関する検討を行う前に、fIRI及びHOMA-IRのカットオフ値を設定するためのROC解析を行った。fIRIやHOMA-IRには年齢差があるというこれまでの結果をふまえて、ROC解析を各年齢層別に行い、それぞれの年齢層でYouden指数が最大となる値をカットオフ値とした。図2に、各年齢層別のROC曲線

と、カットオフ値を示した。全対象者において、より良い検査の指標となるAZ値(ROC曲線下面積)は、fIRIでは0.75、HOMA-IRでは0.80であった。年齢層別のカットオフ値を利用してMetS及びMetSハイリスク者の感度、特異度に関する検討をし、結果を表5に示した。MetS検出のための感度はfIRIが81.7%、HOMA-IRが83.5%であり、MetS発症者の大部分はインスリン抵抗性を呈していた。MetS及びMetSハイリスク者検出のための感度は、脂質、血圧、血糖値と比較していずれも感度が高く、特異度についてはやや劣っていた。

考察

糖尿病などの生活習慣病は、合併症から生じるquality of life(QOL)の低下はもちろんのこと、虚血性心疾患などの致命的な動脈硬化性疾患を発症することが稀ではない。職域においても、中高年の、いわゆる働き盛りの年代における動脈硬化性疾患による死亡は、悪性新生物とともに主要な死亡原因となっている。可能であるならば疾患発症前の段階でハイリスク者を効率よく同定したい。そして、そのような対象者に、現在の生活習慣に対する問題意識を持って頂くことが、対策の第一歩である。

今回我々は、まずMetSの発症状況や、その中心病態とされる内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性に関する現状を把握し、次にハイリスク者の検出に関する検討を行った。従来から言われているように、内臓脂肪の蓄積は男性で優位であった。これは、今回検討した30歳代以降のいずれの年齢層でも言えることであった。男性の場合、40歳代は30歳代よりも有意に内臓脂肪面積が大きかったが、40歳代から60歳代では明らかな違いを認めなかった。このよ

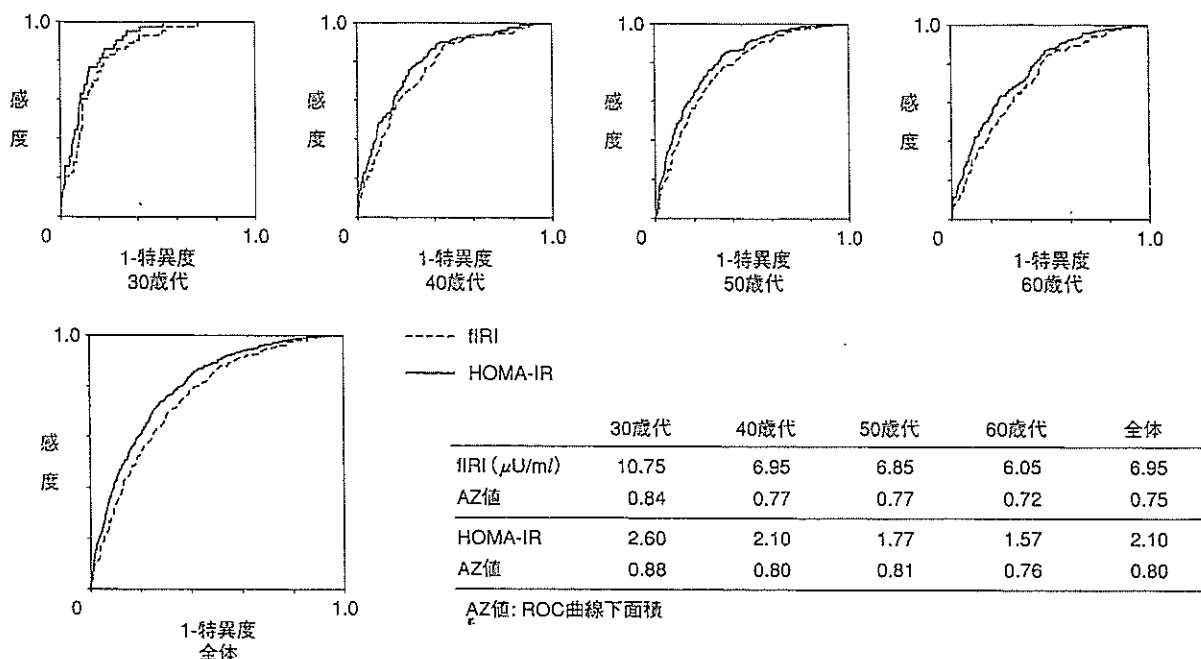


図2 fIRI, HOMA-IRによるメタボリックシンドローム検出のためのROC曲線及び、Youden指数が最大となる、各年齢層別のfIRI, HOMA-IRの値

うな内臓脂肪面積の年齢層別、性別の違いは、MetSの年齢層別、性別有病率と似通っていた。つまり、MetS有病率も40歳代以降の男性において高かった。また、女性は年齢層が上がるにつれてMetS有病率の増加を認めたが、いずれの年齢層でも男性より明らかに低い有病率であった。横断調査であるという限界はあるが、MetS発症を抑制するためには、30歳代までの男性を対象とした介入が重要と考えられた。BMIについては、年齢層別の内臓脂肪蓄積やMetSの有病率と異なった傾向を示し、皮下脂肪量の変化や筋肉量低下の影響を受けていると推察された。今回の有病率において、女性は欧米・アジアの過去の報告よりも明らかに低かった。また、男女差も従来の報告より目立つ¹⁴⁻¹⁶⁾。有病率の人種間の差は当然ありえるだろうが、その他、この原因の1つとして、内臓脂肪型肥満が診断の必須条件であったことが考えられる。内臓脂肪面積の基準値100cm²が、

156

表5 メタボリックシンドローム及び、そのハイリスク群検出のための感度、特異度

	a群		b群		c群	
	感度	特異度	感度	特異度	感度	特異度
血糖値	32.4%	83.2%	44.7%	87.9%	71.6%	84.3%
脂質	40.3%	85.6%	55.6%	89.6%	75.4%	80.8%
血圧	38.4%	75.5%	53.0%	82.3%	76.4%	77.2%
fIRI	63.3%	77.7%	68.6%	70.2%	81.7%	61.8%
HOMA-IR	60.8%	79.8%	67.7%	73.3%	83.5%	64.8%

fIRI: 空腹時血中インスリン値, MetS: メタボリックシンドローム
 a群: 内臓脂肪型肥満(内臓脂肪面積100cm²以上, 他のMetS診断基準因子の有無を問わない)
 b群: 内臓脂肪型肥満かつ, MetS診断基準の因子を1つ以上保有する
 c群: MetS発症者

女性には高すぎる可能性も否定はできない。診断基準に関しては、今後も議論が必要であろう。また、今回の検討では内服治療者を除外している。これらの対象者を含めた場合には、男女ともにより高い有病率を示す可能性がある。

興味深かったことは、fIRI, HOMA-IRは年齢差が目立つ一方、性差が乏しいことであった。内臓脂肪の蓄積はどの年齢層においても男性に高度であり、内臓脂肪型肥満者はどの年齢層においてもインスリン抵抗性が充

進していたことを考えると、インスリン抵抗性も男性優位に充進していることが予想された。しかし、実際には男女間の差が乏しいという現象が生じていた。内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、MetS発症の3つの関連が強いことは、これまでの検討から明らかと考えるが、血中インスリン値に関しては、女性でも男性と同等に充進し得る何らかの別の要因があるのかもしれない。例えば、今回の検討項目外ではあるが、VFAとfIRI, SFAとfIRIのPearsonの相関係数は、それぞれr=0.479及びr=

0.489とほぼ同等であった。しかし、VFAとFBS, SFAとFBSはそれぞれ $r=0.248$ 及び $r=0.051$ と明らかな差が認められた。血圧やTG, HDL-Cについても同様にVFAの方が高い相関を示した。つまり、皮下脂肪の蓄積によっても血中インスリン値は上昇するが、それはMetS発症には結びつきにくいという可能性もある。これについては不明点が多く、今後も調査が必要である。

fIRI測定がMetS及びMetSハイリスク者の検出に有用か否かの検討について、ROC解析により設定したカットオフ値と、他の方法で設定したカットオフ値を用いて、感度・特異度を比較していることは、この検討の課題点である。しかし、血圧、脂質、血糖値については既にMetSの診断基準値が示されているため、今回はこの基準値をカットオフ値に採用した。このような検討の限界はあるものの、血糖値、脂質、血圧などの一つ一つと比べると、fIRI, HOMA-IRは確かに検出のための感度が高かった。カットオフ値に関しては、今回我々が独自に設定したものであり、これが最良とは限らない。年齢に応じた基準値設定の可能性も含めて、今後も検討が必要であろう。特異度に関しては従来の検査よりもやや劣っていたが、生活習慣病の場合、偽陽性者に対しても生活習慣の指導というリスクのない治療が主体であり、感度が高いことの方がより重要と考える。従って、総合健康診断などにおいて、fIRI測定を取り入れる価値は十分にあると考えられた。また、fIRI測定を行った場合、「あなたは同年代の人と比べて、インスリンの効き方が悪くなっている可能性がありますよ。」と測定値と、同年代の人の平均的な数値を提示することができる。それにより、疾患形成の流れの中で今自分はどの段階にいるの

かということ、そして、現時点では病気を発症していなくても、将来糖尿病や心筋梗塞になる危険性が高いということ、ご本人が強く実感できる可能性もある。fIRI測定には、ハイリスク者を感度良く検出する点の他に、このような指導時の効果も期待できる。今回の検討は、ウエスト周囲径、血圧、空腹時血糖値、脂質の組み合わせによってMetSやそのハイリスク者を同定する方法を否定するものではない。このような従来からの検査とは別に、新たに取り入れる指標として、fIRIが有効活用できる可能性があると考えている。その他、血中アディポネクチン値やsmall dense LDL測定など、MetSに関連して注目を集めている検査法が幾つかあり、今後、それらに関する報告や検査法の進歩、コスト低減などにも期待しているところである。

まとめ

職域における、中高年のMetSに関する現状について、腹部CTと、fIRIを用いて検討した。40歳代以降の男性に有病率が高く、発症抑制のためには、それより若い世代への介入が重要と考えられた。また、fIRI測定がMetSやそのハイリスク者検出に有効活用できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. : Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987, 36 : 54-59.
- 2) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37 : 1595-1607.
- 3) Kaplan KM : The deadly quartet, upperbody obesity, glucose intolerance, hyperglycemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989, 149 : 1514-1520.
- 4) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14 : 173-194.
- 5) World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications : report of a WHO Consultation Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland : World Health Organization 1999.
- 6) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285 : 2486-2497.
- 7) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, et al. : Definition of metabolic syndrome : report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004, 109 : 433-438.
- 8) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005, 94 : 794-809.
- 9) The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity : New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002, 66 : 987-992.
- 10) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al. : Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994, 107 : 239-246.
- 11) Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, et al. : Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein and progression of coronary artery

- disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J* 2001, 65 : 193-199.
- 12) Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al : Abdominal fat : standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999, 211 : 283-286.
- 13) 山本修一郎, 中川 徹, 草野 涼 ほか : CTによる内臓脂肪面積自動診断ソフトの開発と初期使用経験. *MEDIX* 2004, 41 : 15-20.
- 14) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al : Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004, 164 : 1066-1076.
- 15) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al : The metabolic syndrome : prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003, 163 : 427-436.
- 16) Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al : National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004, 110 : 1251-1257.
- 17) Lee WY, Park JS, Noh SY, et al : Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2004, 65 : 143-149.
- 18) Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, et al : Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol* 2004, 97 : 257-261.

(受付日 : 2005年12月26日)
(採択日 : 2006年5月17日)

15. 低線量 CT による検診を普及させる 方策はあるのか？

中 川 徹

日 本 胸 部 臨 床
第 65 卷 増 刊 号 別 刷
克 誠 堂 出 版 株 式 会 社

15. 低線量 CT による検診を普及させる 方策はあるのか？

中 川 徹*

要 旨

肺癌死亡率減少効果が明らかでない肺癌 CT 検診を普及させることが必要かどうか。医療従事者のみならず医療サービスの消費者をも巻き込んでの議論が必要になろう。今回たたき台として、繰り返し検診で、発見肺癌中に占める進行癌が低下することを示した。また、低線量 CT の適応範囲を腹部に広げると、内臓脂肪症候群(メタボリックシンドローム)の診断が容易に可能となり、受診者の利益がさらに増大する可能性がある。

Key words : CT 検診, 肺癌, 繰り返し検診, 早期発見, 内臓脂肪症候群/CT screening, lung cancer, repeat screening, early detection, metabolic syndrome

1. はじめに

“いかにして肺癌 CT 検診を普及させるか？”

これは、たいへん難しい課題で、到底私ごときに結論を導き出せるほどの力はない。モノ・ヒト・カネのすべてに普及のボトルネックが存在する。高額な CT 装置を検診に投入することの妥当性はあるのか、膨大な情報量を有する読影は誰が処理するのか、検診費用はどれくらいで、主に誰が負担するのかなど数々の課題が山積している。今回は、日立健康管理センタにおける CT 検診実施施設としての経験¹⁾²⁾にもとづき、若干の方策を

提案するにとどめ、今後の活発な議論のたたき台になればと考えている(そもそも、CT 検診による肺癌死亡率減少効果の証明はなされていないの一言で、今回の考案は投了である。あえて無理を承知のうえ、論点を展開していくことをご容赦いただきたい)。

確かに CT 検診による肺癌死亡率減少効果を明確に示すことができれば、大きな課題を一つクリアできたといえる。がしかし、実際に日本で肺癌 CT 検診有効性評価のための無作為化比較試験が実施できるのか。できないのなら、別の方法で証明せざるをえない。現在国内では、厚生労働省科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略研究事業“革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究”(主任研究者：鈴木隆一郎)が実証されている途上である。平成 17 年度総括・分担報告書³⁾によると、「second endpoint である CT 検診発見 325 例の生存率解析の結果、全死因死亡で男性 76.1% (95%信頼区間 68.1~84.0)、女性で 83.0% (75.4~90.6) の非常に高い生存率を示した。この効果は大部分を占める腺癌のみならず、扁平上皮癌や小細胞癌にも認められた。腫瘍径別にみると、腫瘍径 10 mm 未満では 1 例も死亡は観察されず、10 mm 以上から 30 mm 未満ではほぼ同じ生存率を示し、10 mm と 30 mm に閾値があることが示唆された。さらに平成 17 年末まで追跡期間を延伸し、平均追跡期間

How Can CT Screening Spread All Over the World?

Toru NAKAGAWA*

* Hitachi Health Care Center, Hitachi

* 日立健康管理センタ (〒317-0076 茨城県日立市会瀬町 4-3-16)

表 1 肺癌検診初回・経年検診別結果一覧

	初回検診群	経年検診群
受診者数	13,536	28,623
精検者数 (精検率)	927 (6.8%)	358 (1.3%)
精密医療機関紹介者数	97	38
外科的切除術実施者数 (含 video-assisted thoracic surgery/biopsy)	67	26
確定肺癌数 (男：女)	60 (42：18)	23 (18：5)
肺癌発見率	0.443%	0.080%
I 期肺癌割合	90.0%	100%
I A 期肺癌割合	83.3%	91.3%
男性喫煙者割合	66.7%	88.9%

6.6 年での死亡率減少効果を評価する予定である」とされ、今後の研究の進展に期待がかかる。

ところで、現状 CT 検診以外に肺野型早期肺癌を確実に検出する方法がありうるのだろうか。肺癌に関わる医療従事者や医療消費者にとって早期肺癌を検出する意義についてどのように考えているのだろうか。そして、死亡率減少効果がはっきりするまで検診はやってはならないのだろうか。肺癌に対する虚無的な空気の支配で身動きが取れない状況にある。閉塞感を打ち破るには、医療関係者および医療消費者に対して、CT 検診の現状認識を繰り返し説明していくほかない。

2. 繰り返し検診で stage shift が起こりうる：前提

Stage shift とは、繰り返し検診が高いコンプライアンスで行われた場合に、発見肺癌中に占める進行癌の比率が低下することである。当施設の成績からは、繰り返し検診で stage shift が起こりうる事が分かった。

表 1 は、当施設の CT 検診の結果である。1998 年から 7 年間の検診結果を、初回検診群 (実検診受診者：初回群) および経年検診群 (のべ繰り返し受診者：経年群) に分けた結果を一覧した。当センターで実施する精密 CT 検査人数 (精検率)、精密 CT 検査で肺癌を疑って精密医療機関紹介した者の人数、医療機関での外科的切除術を受けた者

の人数 (これには開胸肺生検や胸腔鏡による手術も含む) を示した。経年群は過去画像を比較しながら検査したので、非常に精度の高い検診が実施されている。精検率は、初回 6.8%が経年 1.3%まで低下した。

確定診断した肺癌は初回検診が契機のもので 60 例、経年検診からは 23 例が発見された。発見率は初回群 0.443%、経年群 0.080%と 10 万人に対しての発見数はそれぞれ 443 名、80 名であった。初回群肺癌発見率の高さが、過剰診断 (overdiagnosis) つまり、発見された肺癌でその個人が死亡しないのではないかという大論争にまで発展している。確かに高い発見率は overdiagnosis の存在を疑わせる。初回群では図 1 に示したように、典型的な肺癌が多数発見されているが、実際に overdiagnosis がどれだけ含まれるかは明らかではない。

一方、経年群では発見率が著明に減少するが、結節の増大・発育を経過観察で確認することを診断根拠にしているため、これらの経年発見肺癌には overdiagnosis は介在しないと考えている。しかも、臨床病期 I 期肺癌の割合は 100%である。経年で急激に増大し進行癌で発見される例は今のところ経験がない。初回検診と経年検診は検診方法がまったく違うものであり、経年検診で発見される肺癌の予後の良し悪しでこの検診の評価が決定されると思う。CT 検診で発見されるほとんどの

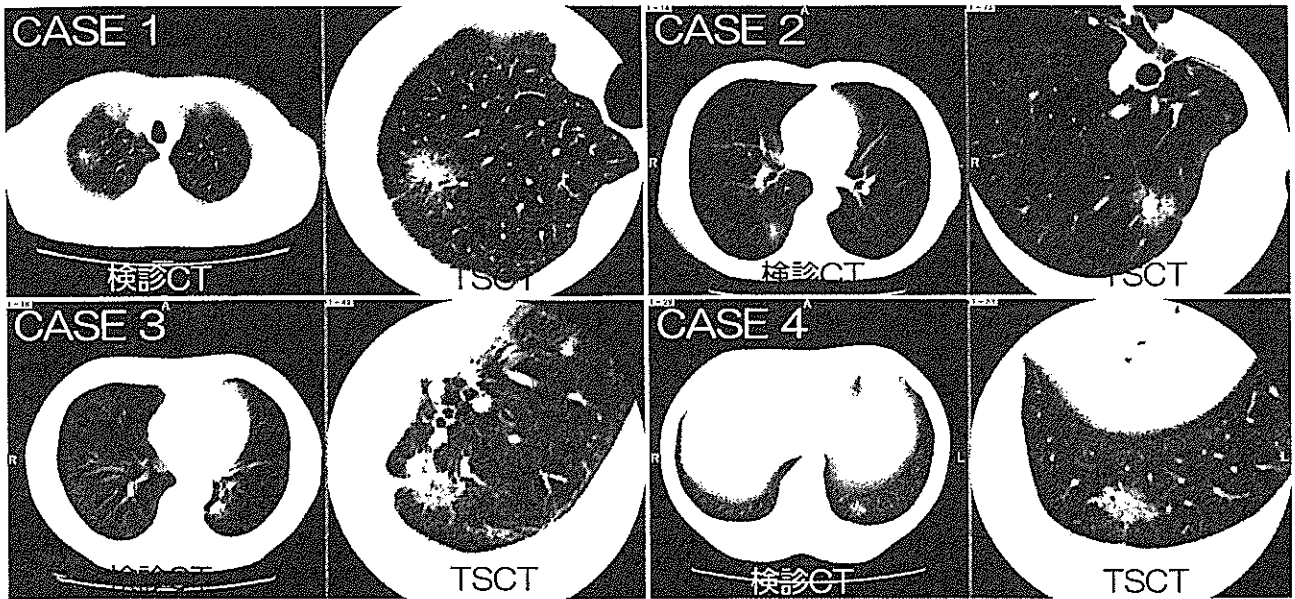


図 1 初回検診発見肺癌：典型症例

(a) 全例 高分化腺癌 (pT1N0M0, Stage I A) である。

case 1 は 58 歳, 男性, case 2 は 59 歳, 女性, case 3 は 62 歳, 男性, case 4 は 51 歳, 男性である。

TSCT : thin section CT。

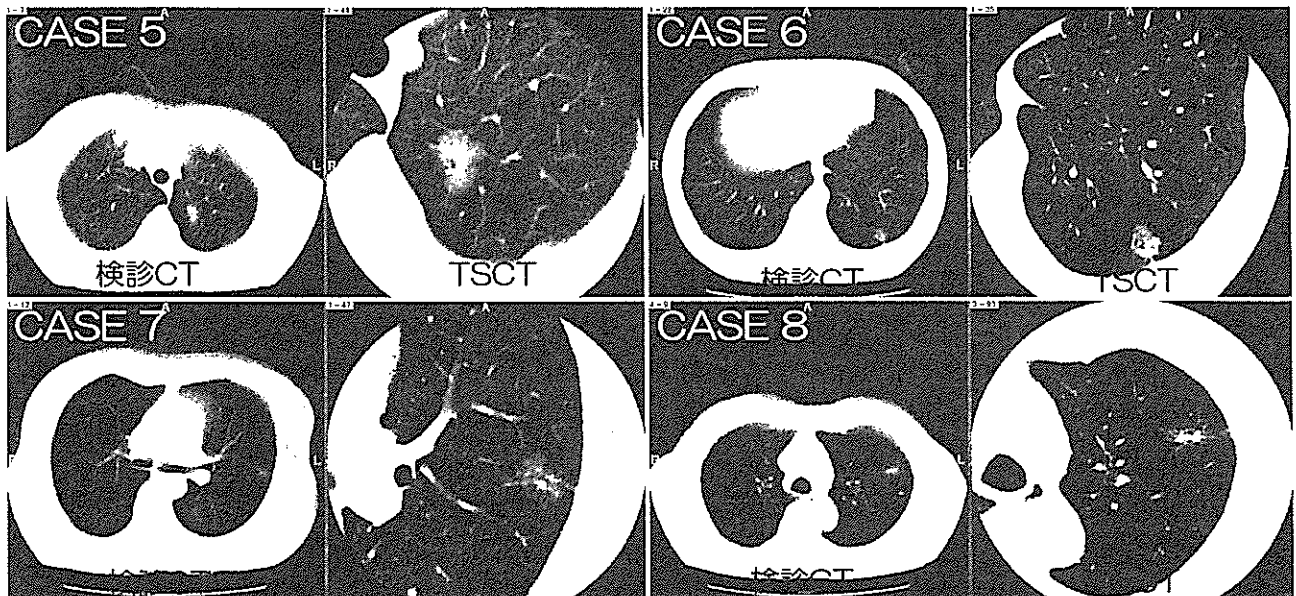


図 1 初回検診発見肺癌：典型症例

(b) 全例 高分化腺癌 (pT1N0M0, Stage I A) である。

case 5 は 58 歳, 女性, case 6 は 54 歳, 男性, case 7 は 55 歳, 女性, case 8 は 57 歳, 男性である。

結節は良性と考えられるが、この大多数の中から一部の悪性の肺癌を検出するには、やはり毎年検査を受けるように推奨するべきである。

繰り返し検診は、前回画像を比較検討するという、初回と方法が違うスクリーニングであり、真の(死に至る、過剰診断ではない)肺癌の検出が

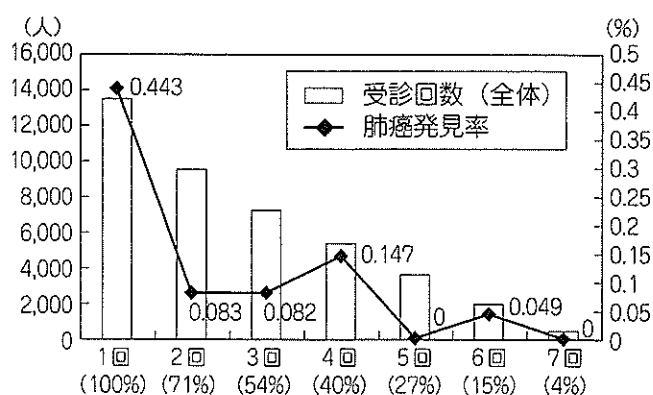


図 2 受診回数別肺癌発見率の推移

可能で、しかもこれらの発見肺癌が全例臨床病期 I 期癌で発見されたところが、低線量 CT による肺癌検診の真骨頂である。I 期が初回群で 90%、経年群で 100%、I A 期が 83%、91% というのは統計学的に有意ではない (カイ二乗検定: $p=0.86$)。進行癌が今のところ経年群から発見されていないというのが正しい表現である。ただし、言うはやすしで、自験例では、50 歳以上の CT 検診受診者の 25% に何らかの結節を認めており、次の年に残さず比較していく作業はとてつもなく骨が折れる。しかし発見された早期肺癌の臨床的意義は極めて高い。よって人海戦術でいこうが、コンピュータに診断支援させようが、この比較作業は手を抜くわけにはいかない。

当センタの発見肺癌の精密 CT 検査上平均腫瘍直径は、初回群 16.8 mm、経年群 15.4 mm で、20 mm 以下の肺癌の割合は 82% であった。直径 8 mm 以下で経過観察となった結節が、1 年で 15 mm になるのであれば、平均腫瘍直径を 10 mm までで結節をとらえようとする観察間隔を短くする必要がある。

図 2 は受診回数別肺癌発見率の推移を示した。13,000 名を超える方が CT 検診を受診し、初回検診で発見率は、0.443% であった。2 回 3 回と繰り返す受診者は減少しており、4 回繰り返して受診した方は約 5,000 名 (40%) になっている。発見率は、0.082%、0.082%、0.147% と推移し、胸部単純 X 線検査での標準的な肺癌発見率 0.05% 前後に近づいてくる。これは検診開始当初に予測していた通りであった。胸部単純 X 線検査での肺癌検

診は、腫瘍直径で 30 mm 前後がターゲットであろうが、それを 15 mm 前後で CT によりスクリーニングした時に救命可能かどうかを確かめるためにこの検診を開始したからである。経年 CT 検診で発見される肺癌は数年後には胸部単純 X 線検査でも検出されるであろうが、病期はすでに II 期以上の進行癌である可能性が高い。CT ではそれを I 期で検出できるので、あとはこの I 期癌の予後を慎重に観察して有効性評価とすることでコンセンサスは得られないものであろうか。

3. モノ・ヒト・カネの問題

国内に CT 装置が 1 万台以上設置されている現状をふまえると、装置導入の問題はすでにクリアできている。実際のところ、新規にマルチスライス CT 装置を購入するにしても、価格は急激に低下しており、機器自体の値段より、ランニングコストが問題になると考える。私たちは開始当初 CT の X 線管球の寿命を 1 年に 1 本と推定してランニングコストを計算していた。しかし、検査開始以来約 3 年間にわたり X 線管球は正常に稼働し続けた。回転数にして実に 36,000 回転であった。胸部 CT 検診の管球負荷の少ない条件で使用したことが最も大きな要因である。この管球の実費を使用人数で割った 1 人当たりの管球費用は約 500 円と算定された。

また、液晶モニター上で読影しているため、ハードフィルムへのコピーの必要がない。実際にフィルムにコピーしているのは、精密検査が必要と判定され判定会議にかけられる数%の症例だけである。フィルム現像費用の 90% 以上は削減された。

人件費で高額なものは読影医師の費用である。1 日平均 30 名の読影処理に対して、約 2 時間 30 分かけている。しかも 2 回独立して読影する。1 人あたりの読影費用は医師 2 名分で 1,600 円と算定している。1 日 30 名・年 230 日稼働の検診で 1 人あたりの原価は 5,000 円を大きく下回る。

4. 具体的な方策

肺結節の局在診断の支援として胸部 CT スクリーナー制度の創設が、厚生労働省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

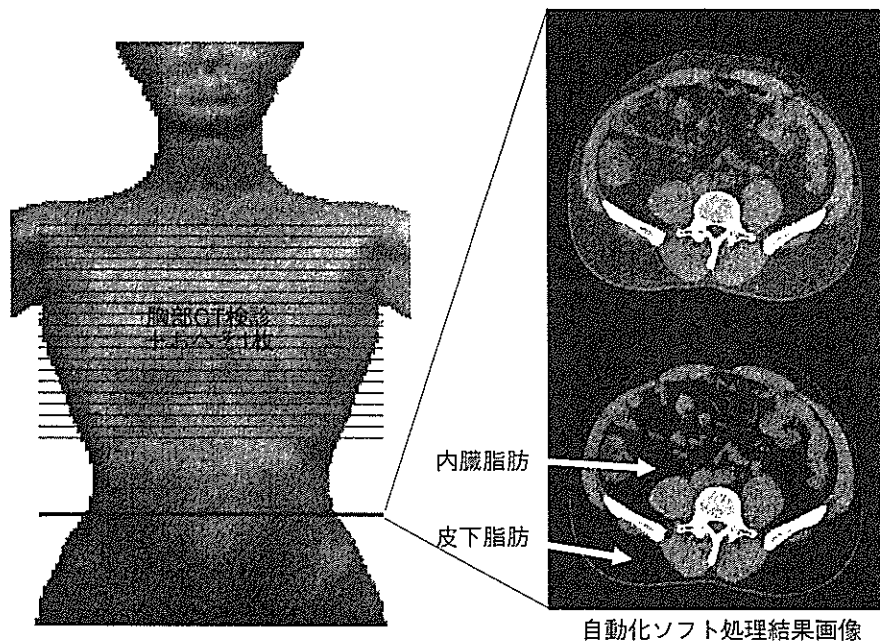


図 3 内臓脂肪 CT 検診の実際 (胸部 CT 検診と同時に実施)

モデルの構築と検診能率向上に関する研究” (主任研究者：土屋了介) において提唱されている。ヒトの問題は、この胸部 CT スクリーナー制度だけで大きく解決できる可能性がある。なんとか胸部 CT スクリーナー制度が軌道に乗ることを大いに期待しているところである。

費用の抑制にはコンピュータによる読影支援システムの導入にも期待がもたれている。コンピュータ読影支援システムは米国や日本を中心に開発が活発である。将来的に、このシステムを用いることにより、二重読影の1人分をコンピュータが担い、1人の読影医師がコンピュータの解析結果を参考にしながら最終的な判定を行う方法が考えられている。

比較読影のためのシステム作りも重要である。簡単に過去画像が比較できるシステムを検診導入当初から計画していないと、2年目以降の実務に支障を来す。

5. さらに将来に向けて、肺癌 CT 検診の次に続くもの：内臓脂肪 CT 検診の可能性

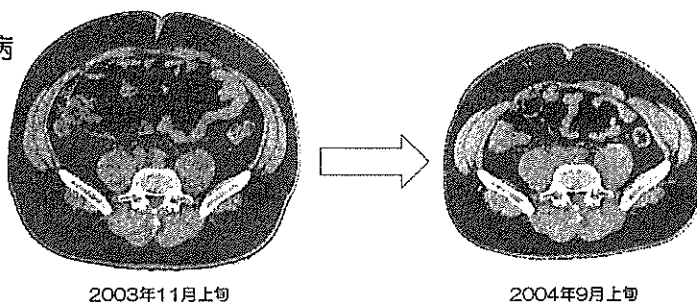
低線量 CT 検診の将来の展望を最後に述べたい。図 3 は胸部 CT 検診と同時にへその位置での腹部 CT 検診の追加を示すモデルである。2008 年

より内臓脂肪症候群 (メタボリックシンドローム, metabolic syndrome : MetS) を対象にした健康診断が開始される。ご承知のように MetS の元凶、大元は腸間膜に蓄積する肥大した内臓脂肪にある。検診では腹囲をもって、簡便に MetS を診断できるように診断基準⁴⁾ができています。およそ 40 歳以上男性の 2 割が MetS と診断され、同じく約半数に内臓脂肪蓄積が疑われている。実際には腹部の CT による内臓脂肪面積 100 cm^2 以上を内臓脂肪型肥満と診断する⁵⁾。CT で割って見ると、内臓脂肪と皮下脂肪の分布が一般の方にも分かりやすい画像として提示できる。

実際に内臓脂肪 CT 検診を実施し、その画像の影響で減量のモチベーションが高まったといわれた 42 歳男性の減量前後の腹部 CT 画像を提示する (図 4)。この方は、内臓脂肪 CT の画像をトイレに貼って毎日眺めては、減量に取り組んだそうである。内臓脂肪面積が 220 cm^2 あって典型的な内臓脂肪型肥満であったが、減量後の内臓脂肪面積は 104 cm^2 と半減、HbA1c も 6.6 から 5.3 に著明に改善した。

肺癌や慢性閉塞性肺疾患のみならず、動脈硬化のリスク群と考えられるメタボリックシンドロームまで、CT でスクリーニングできる可能性が出

42歳，男性
境界型糖尿病



2003年11月上旬

2004年9月上旬

	前回 2003/11/11/上旬	今回 2004/9/上旬
内臓脂肪面積	220 cm ²	104 cm ²
皮下脂肪面積	336 cm ²	250 cm ²
腹囲	110 cm	95 cm
体重	101kg	91kg
BMI	36	32
空腹時血糖	122	105
HbA1c	6.6	5.3

図 4 内臓脂肪 CT 検診の実際（減量前後）

てきた。さらに CT 画像を用いることで効果的な内臓脂肪減量支援ができそうである。

6. まとめ：今後の CT 検診展開へ向けて

1) CT 検診は繰り返し検診が重要である

繰り返し検診を誰に対して実施すべきか。これは検診の効率を考えるうえでも重要である。私たちの施設では、50 歳以上・男性・喫煙者の方には毎年胸部 CT 検診を推奨している。受診間隔はどうするか。これも検診の効率に密接に関係する要因である。現在は 1 年に 1 回としているが、6 カ月・3 カ月で正確肺癌の診断が可能になれば、より短い受診間隔で検査することができる。

2) CT 検診を導入する際、繰り返し検診をいかに効率的に運用準備が必要である

胸部 CT 検診を開始するにあたって初回時読影の対応のみの準備であると、2 年目以降比較読影に大きな支障を生じるため、検診導入時から複数年比較を年頭に準備するべきである。

3) リスクに応じ適切な CT 検診システムをデザインすることが必要である

CT 検診は肺野型肺癌を早期に的確に検出できる。一番効率のよい対象群は女性である。しかも、私たちの経験からは、1 回の CT 検診で非喫煙者

や女性の腺癌は検出できる症例が多いので、毎年繰り返し検査を省略できる可能性がある。これからの検診は個人の癌にかかりやすいかどうかのリスクを勘案しながらデザインされるべきであり、医療経済学、疫学、分子生物学、遺伝子工学など知識を融合することで、オーダーメイド検診の時代に突入していくと思われる。

4) 検診を行う一方、現場で禁煙支援(1次予防)を推進することは重要である

検診受診者は、自身の健康に向き合おうとわざわざ検診現場に足を運ばれる訳であるから、効果的な広報を通じて正確で役に立つ情報を提供すべきだ。特に喫煙が主な原因である肺癌だけでなく、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の問題についても検診現場で禁煙支援 (1 次予防) を推進していくことに大変意義があると思う。

最後に、癌検診を含め総合健康診断の質が大きく問われる時代になってきた。特に高度医療機器の導入に際しては、十分な説明責任と健診内容の透明性を確保することが一番重要と考えている。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金第 3 次対がん総合戦略事業・革新的な診断技術を用いたこれからの

- 肺がん検診手法の確立に関する研究，平成17年度総括・分担報告書，2006.
- 2) Nawa T, Nakagawa T, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT : Results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002 ; 122 : 15-20.
 - 3) 草野 涼，中川徹他，職域型総合健診での胸部CT 検診4年間の実績，日本がん検診・診断学会誌 2003 ; 10 : 97-101.
 - 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会，メタボリックシンドロームの定義と診断基準，日内会誌 2005 ; 94 : 794-809.
 - 5) The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002 ; 66 : 987-92.
-

CT肺気腫の縦断的検討 — 検診画像による定量評価 —

名和 健^{*1}，草野 涼^{*2}，中川 徹^{*2}，山本修一郎^{*2}，
細田秀一郎^{*2}，色川正貴^{*2}，中島邦佳^{*3}，後藤良洋^{*3}

^{*1} 日立製作所 日立総合病院
(〒317-0077 茨城県日立市城南町 2-1-1)
E-mail: takeshi.nawa@ibabyo.hitachi.co.jp
^{*2} 日立製作所 日立健康管理センタ
^{*3} 日立メディコ 技術研究所

原著

CT 肺気腫の縦断的検討—検診画像による定量評価—

名和 健^{*1}, 草野 涼^{*2}, 中川 徹^{*2}, 山本修一郎^{*2},
細田秀一郎^{*2}, 色川正貴^{*2}, 中島邦佳^{*3}, 後藤良洋^{*3}

【目的】CT 検診画像で肺気腫性変化 (CT 肺気腫) の経時的変化を定量的に評価すること。

【対象】CT 肺気腫を疑われ、高分解能 CT で存在が確認された 118 例。全例男性、平均年齢 55 歳、平均喫煙量 40pack-years, 27 例 (23%) で閉塞性換気障害を合併。

【方法】肺野低吸収域 (Low Attenuation Area) の割合 (%LAA) を算出するソフトウェア (riskPointer) を使用し、ベースラインと最近の検診画像における %LAA, 呼吸機能、喫煙歴との関連を検討した。【結果】平均 4.9 年の経過で %LAA は 7.9 ± 7.2 (平均 \pm 標準偏差) % から 11.3 ± 8.5 % に増加した。ベースラインの時点で喫煙していた群 (96 例) の %LAA 増加幅は 3.8% であったが、禁煙していた群 (22 例) は 1.7% に止まり、有意な増加を認めなかった。【結語】長期間の禁煙は肺気腫の進行を抑制する可能性がある。

キーワード: 胸部 CT 検診, 肺気腫, 縦断的検討, %Low Attenuation Area

J Thorac CT Screen 2006;13:138-142

【はじめに】COPD は気腫優位型と気道病変優位型に大別されるが、本邦ではさまざまな程度の気腫病変を伴う症例が多いとされている。気腫を伴う COPD では、気腫病変の発生、進行に従って呼吸機能の低下を生じ、ある時点で発症すると推測されるため、肺気腫を客観的に評価できる CT により早期発見できる可能性が指摘されている^[1]。胸部 CT 検診においても肺野の気腫性変化を反映する低吸収域 (以下、CT 肺気腫) がしばしば認められ、喫煙との関連は明らかである^[2]。ただし、検診の場で発見される CT 肺気腫のうち咳、痰、息切れを自覚、あるいは閉塞性換気障害を伴う臨床的 COPD を発症している例は一部であり、

CT 肺気腫がどのように進行していくのかは未だ不明な点が多い。

CT 肺気腫と臨床的 COPD の関連を明らかにするには、CT 画像においても呼吸機能検査を中心に行われていたような縦断的検討^[3]が必要と考えられる。しかしながら、数年間の経過で明らかな気腫の進行が観察される場合は少なく、視覚的評価による対比は一般に困難である。

今回我々は、CT 肺気腫を指摘された逐年受診者の検診画像に対して肺野低吸収域 (Low Attenuation Area : LAA) の割合 (%LAA) を定量的に評価するソフトウェア^[4]を適用し、その経時的変化について評価を試みたので報告する。

【対象および方法】日立健康管理センタにおける胸部 CT 検診では、気腫性変化を指摘された喫煙者を対象に約 1 ヶ月後に高分解能 CT (3 スライス) を撮影し、併せて個別禁煙支援と逐年検診の推奨を行っている^[5]。高分解能 CT で気腫性変化の存在が確認された CT 肺気腫例のうち、2005 年 10 月までに延べ 6 回以上の逐年検診を実施し、かつ呼吸器疾患治療歴のない 118 例を検討対象とした (表 1)。

*1 日立製作所 日立総合病院
(〒317-0077 茨城県日立市城南町 2-1-1)
E-mail: takeshi.nawa@ibabyo.hitachi.co.jp

*2 日立製作所 日立健康管理センタ

*3 日立メディコ 技術研究所

症例数	118例(全例男性)
平均年齢	55±5歳(平均±標準偏差)
平均観察期間	4.9年(1790±283日)
平均喫煙量(pack-years)	40±14
閉塞性換気障害(一秒率70%未満)	27例(23%)

表1. 検討対象の概要

撮像に用いた機器はシングルスライスらせんCT装置 (RADIX Turbo: 日立メディコ製) であり, 検診画像の撮像条件は管電圧 120kVp, 管電流 50mA (2回目以降の検診は 25mA), ビーム幅 10mm, ピッチ 2 である. 同施設における 1 回目の検診は 2 回目以降の検診では撮像条件 (管電流) が異なるため, 通算 2 回目の検診画像 (管電流 25mA) をベースライン検診として, 最近の検診画像との比較を行った. 検討対象は全例男性, 平均年齢 55 歳であり, 検診受診者全体の平均年齢と同一であった. 平均観察期間は 4.9 年であった. 全員が喫煙経験者であり, 喫煙量は平均 40pack-years であった. ベースラインの時点で 27 例 (23%) に閉塞性換気障害 (一秒率 70%未満) を認め, うち 12 例は日本呼吸器学会ガイドライン^[1]における COPD Stage I, 15 例は Stage II (%1 秒量 80%以下) に相当した.

CT 肺気腫の評価は全スライスの肺野抽出と低吸収域 (Low Attenuation Area: LAA) 検出を行うソフトウェア (riskPointer™: 日立メディコ製) を使用し, %LAA を算出した[4]. さらに, 検診当日に実施した呼吸機能検査 (一秒率: Gaensler) と自記式問診票による喫煙歴を検討した. なお, 統計解析には StatView5.0 を使用し, 二群間の比較には t 検定を適用した.

【結果】 ベースライン検診の時点では, 対象例全体の %LAA は 7.9±7.2% (平均±標準偏差) であった. 閉塞性換気障害 (一秒率 70%未満) を認めた群の %LAA は 12.5±8.8% であり, 認めない群の 6.5±6.0% に比べ有意に高値であった (図 1 左). ベースラインの時点で禁煙していた群の %LAA は 14.8±8.8% と喫煙してい

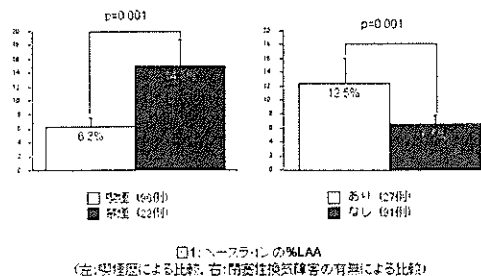


図1: ベースラインの %LAA (左: 喫煙による比較, 右: 閉塞性換気障害の有無による比較)

た群 (6.3±5.7%) と比較し有意に高値であり, 肺気腫の比較的高度な例がその後禁煙している傾向が示された (図 1 右). 禁煙例 22 例のうち 13 例は初回の検診で CT 肺気腫を指摘されたことを契機に禁煙していた.

ベースラインから最近の検診までの期間は平均 1790 日 (4.9 年) であった. 閉塞性換気障害を認めた例は 38 例 (32%) に増加した. 観察期間中に新たに 40 例が禁煙したものの, 56 例は喫煙を継続していた. 対象例全体の %LAA は 7.9±7.2% から 11.3±8.5% に増加した (図 2). ベースライン検診で閉塞性換気障害を認めた群の %LAA は 15.6±10.0%, 認めない群は 9.3±6.9% とそれぞれ増加し, 前者の

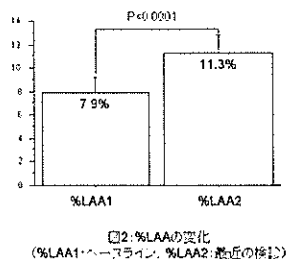


図2: %LAA の変化 (%LAA1: ベースライン, %LAA2: 最近の検診)

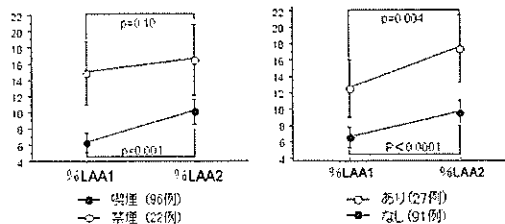


図3: %LAA の変化 (左: ベースラインの喫煙による比較, 右: 閉塞性換気障害の有無による比較)

増加幅 ($\Delta\%LAA$) がやや大きい傾向を示したものの、有意な差は認められなかった (図 3 左)。また、ベースラインの時点で喫煙していた群の $\Delta\%LAA$ は 3.8%であったが、禁煙していた群は 1.7%に止まり、有意な増加を認めなかった (図 3 右)。なお、ベースラインで喫煙しており、経過観察中に禁煙した群と全期間を通じて喫煙を継続した群では $\Delta\%LAA$ に有意な差を認めなかった ($p=0.15$)。

症例を示す。62歳 男性、観察期間を通じて閉塞性換気障害は生じていないが、1秒量は5.8年(2131日)の経過で390ml低下していた。視覚的にはベースラインと最近の検診画像の差異は指摘困難であったが(図4上)、riskPointerを適用しCT値-910H.U.以下のLAAを検出すると、 $\%LAA$ は24.2%から46.7%に増加していた(図4下)。

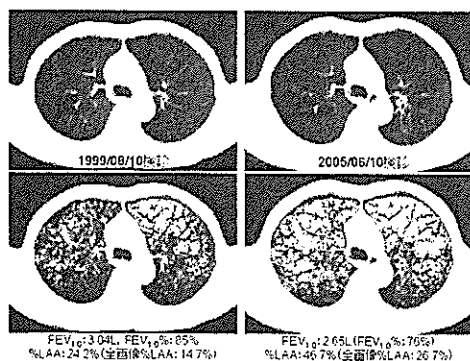


図4:CT検診画像の変化(62歳男性、喫煙継続者。下段:riskPointer™処理結果)

【考察】CT肺気腫のうち臨床的COPDを発症している例は一部であり、また肺気腫を認めない「気道病変優位型」COPDも存在する。喫煙者の肺には肺気腫、細気管支炎などの気道病変、さらには線維性変化など多彩な変化を生じうるため、CT肺気腫と臨床的COPDを短絡的に結びつけることはできない。しかしながら、肺気腫はCOPDの重要な表現型の一つであり^[6]、低侵襲で実施できるCTを用いその変化を縦断的に検討する試みがなされてきた。喫煙と関連の深い細葉中心型肺気腫では、肺気腫病変は上葉に多く、current smokerでは経年的に上葉優位に低吸収領域の拡大が進行していくことが明らかにされている^[7]。

一方で、胸部CT検診で指摘されたCT肺気腫を縦断的に検討した報告はこれまでほとん

どみられない。これは、検診画像が高分解能CTと比較し画質面で劣ることに加え、視覚的には数年程度の経過では明らかな変化を認めるにくいことも一因と考えられる。この点を解決するために、本研究では検診画像に対し定量評価の手法を適用し、経時的変化の検討を試みた。

肺気腫のCTによる評価には高分解能CTが推奨されるものの、定量的評価を行う場合には通常の撮像条件でも十分な検出感度が得られたとする報告も存在する^[8]。CT画像で肺気腫を定量評価する指標として、肺野平均CT値、ヒストピーク値、5%裾野値、 $\%LAA$ などが存在しており、今回の検討では代表的な $\%LAA$ を用いた。riskPointerは既報の通り全スライスの肺野抽出と $\%LAA$ 算出を自動的に行うソフトウェアであり、検診画像に対し適用した場合には、高分解能CT画像から一般的な方法、すなわちCT診断装置に標準搭載されている機能を用い、閾値処理により算出した $\%LAA$ とよく相関することが示されている^[4]。

今回の検討により、二つの知見が得られた。第一に、CT肺気腫例における $\%LAA$ は次第に増加することから、閉塞性換気障害の有無に関わらず、肺気腫は経時的に進行することが示された。検診の時点では閉塞性換気障害を伴わないCT肺気腫であっても、その後は次第に進行し、一部は臨床的COPDに至ると考えられる。発症までの経過には個人差が大きいものと推測されるが、喫煙者にCT肺気腫を指摘した場合、「COPD高危険群」として積極的に禁煙を指導することは妥当であると言える。

なお、今回の検討には非喫煙健常者が含まれていないため、加齢による $\%LAA$ 増加を完全には否定できない。しかし、山口らによれば、非喫煙健常成人においては気腫化を反映するCT指標と年齢の間には相関関係を認めず、肺機能指標とCT指標に対する加齢の影響が質的に異なることが示唆されている^[8]。

第二の知見として、ベースラインの時点で禁煙していた例の $\%LAA$ 増加が抑制される傾向が示されたことである。途中で禁煙した者と喫煙継続者にはこのような差異は認められなかった。喫煙成人の肺にはしばしば細気管

支病変を反映する小粒状影やスリガラス陰影が認められ,喫煙継続により一部が低吸収域,すなわち肺気腫に変化すること,また禁煙により小粒状影やスリガラス陰影は改善しうる事が報告されている^[9].比較的長期間(少なくとも5年程度)の禁煙が新たな肺気腫の出現や進行を抑制した可能性があり,「CT肺気腫」例へ禁煙支援を行う際に良い動機付けとなりうる.

CT画像における低吸収域は受診者自身が理解しやすく,喫煙と自らの肺の異常を関連付けて考える良い機会となる.CT肺気腫の指摘を契機に検診の場で個別禁煙支援を行ない,良好な禁煙成功率をみたことも報告されている^[10].今回の検討対象では経過観察中に40例(33.9%)の受診者が新たに禁煙しており,胸部CT検診と有所見者への個別指導が禁煙支援に有効なことが示唆される.

本研究はCOPDの画像上の変化を%LAAのみで評価しており,気道病変の評価は行えていない.マルチスライスCTによる高分解能CTに相当する画像での検討が望まれる.また,肺気腫の進行を抑制するにはどの程度の禁煙期間が必要であるのか,さらに観察期間を増やして検討する必要がある.

CT肺気腫は無症状であっても次第に進行すること,並びに長期間の禁煙が進行を抑制する可能性が示された.胸部CT検診における禁煙支援はCOPDの予防策としても極めて重要と考えられる.

なお,本研究は厚生労働省がん研究助成金「低線量CTによる肺がん検診の効率化とその基準の作成に関する研究」の助成を受けた.

文 献

- [1] COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版,日本呼吸器学会COPDガイドライン第2版作成委員会,東京:メディカルレビュー社;2004
- [2] 名和 健,中川 徹,草野 涼,他:胸部CT検診における肺気腫性変化:喫煙歴・呼

吸機能との関連,日呼吸会誌 2002;40(6):468-472

[3] Omori H, Nonami Y, Morimoto Y, et al: Effect of smoking on FEV decline in a cross-sectional and longitudinal study of a large cohort of Japanese males. *Respirology* 2005 Sep;10(4):464-9

[4] 名和 健,中川 徹,草野 涼,他:「CT肺気腫」定量化ソフトウェア(riskPointer)の開発,胸部CT検診 2004;11(2):104-107

[5] 草野 涼,中川 徹,山本修一郎,他:CT肺気腫を有する受診者の5年後の喫煙行動と臨床検査の変遷,胸部CT検診 2005;12(2):206-210

[6] P. Boschetto, M. Miniati, D. Miotto, et al: Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 450-454 Soejima

[7] K, Yamaguchi K, Kohda E, et al: Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1264-1273

[8] 山口佳寿博,副島研造,松原弘明,他:気腫性変化を反映する各種CT指標の正常予測値に関する検討,日胸疾会誌 1997;35(10),1060-1066

[9] Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenquez C, et al: Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222(1): 261-270

[10] 繁田正子,中澤敦子,内匠千恵子,他. CT検診と禁煙支援,気管支学 2002;24(1):34-39