

総説

肺がん CT 検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画

佐川 元保^{*1,*2} 祖父江 友孝^{*1} 江口 研二^{*1} 中山 富雄^{*1} 西井 研治^{*1} 佐藤 雅美^{*1}
 塚田 裕子^{*1} 鈴木 隆一郎^{*1} 佐藤 俊哉^{*1} 林 朝茂^{*1} 小林 健^{*1} 斎藤 博^{*1}
 濱島 ちさと^{*1} 柿沼 龍太郎^{*1} 三澤 潤^{*1} 佐久間 勉^{*2}

要旨

肺癌死亡減少の重要な手段の一つとして低線量 CT 検診があるが、政策として採りあげるには EBM に基づいた有効性の評価が必須である。欧米で遂行中の RCT の結果が「無効」となった場合には、CT 検診は葬り去られる可能性がある。それを覆すには本邦における RCT で結果を出すしかなく、厚生労働省垣添班で RCT 計画を策定した。

- ・40%の肺がん死亡減少効果を見込み、50-64歳の住民50000人を対象
- ・年齢・施設・喫煙状況で層別化
- ・研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間行い（喫煙者では低線量CT検診を10回、非喫煙者では低線量CT検診は1,3,7年目の3回で残りは現行検診）、対照群では現行検診を10年間行う

参加者の検診は無料とすると、研究費用の概算は15年間に38億5400万円で、年間2億5700万円にのぼった。膨大ではあるが、乳がん超音波検診のRCTでもかなりの額が投入されているので、不可能な額ではない。

キーワード： 低線量CT、肺がん検診、無作為化比較試験、有効性評価

J Thorac CT Screen' 2009;16:102-107

はじめに

胸部 CT による肺がん検診は、高い肺癌発見率（現行検診の5-20倍）、高い早期癌の割合（80%以上）、高い発見例の5年生存率（80%以上）が報告されており¹⁻⁷⁾、いずれも驚異的なレベルと言って良い状況である。しかしながら、検診における発見率・早期癌割合・生存率は、いずれもバイアスの関与が大きいとされており、それだけでは効果の有無は不明と考えるのが通説である。

Overdiagnosis bias

バイアスの中でも問題視されているものの一つに Overdiagnosis bias がある。これは「ゆっくり大きくなり、他疾患で死亡するため、死亡に関係しない」肺癌を発見してしまうことであるが、CT 検診にはこれがある程度の大きさで存在しているだろうと想定されている。たとえば、CT 所見と剖検所見を比較した報告⁸⁾によれば、1047例の剖検例中、死亡前2ヶ月以内に胸部 CT を受検した例は187例あり、そのうち、139例は陰影がなかったが48例には陰影が存在した。対象としてCT 検診でのみ見つかるような病変を想定しているため、16mm以上の陰影や10個以上存在するような陰影を除外すると、28例において15mm以下の陰影が1ないし9個、死亡の2か月以内の胸部 CT 写真上で指摘できることが判明した。その28例中19例が剖検時に初めてチェックされ、そのうち原発性肺癌が2例

^{*1} 厚生労働省がん研究助成金垣添班 胸部 CT 検診小班 ^{*2} 金沢医科大学 呼吸器外科
 (〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1)
 e-mail:sagawam@kanazawa-med.ac.jp

存在した。187例中2例に「死亡の原因に関連しない、CTをしていなければ気付かなかったはずの原発性肺癌」が存在したことになる⁹⁾。これは10万対比で1070にあたり、このことからでも、CT検診におけるOverdiagnosis biasは無視できない影響があると想定せざるを得ない。

有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン

厚生労働省の研究班である祖父江班（現：濱島班）では、有効性評価に基づくがん検診ガイドラインを、毎年臓器を変えながら作成している¹⁾。前述したようなバイアスの問題があるため、がん検診の有効性評価は、検診受診により受診者の死亡率が低下するかどうかによって評価するのが国際的な標準であり、祖父江班でもそのように行っている。それによれば、低線量CTによる肺癌検診に関しては、これまでのところ発見率と発見病期や組織型の報告が多く、生存率がわずかに報告されているのみであり、肺癌死亡について言及している論文は質の低いコホート研究が1つだけだが、その論文では肺癌死亡減少効果は認められていない⁹⁾。その結果、肺癌死亡減少効果の有無は不明であり、対策型検診としては勧められない、とされている¹⁾。

効果評価に関する今後の動き

前述した祖父江班の報告は、すなわち肺癌死亡を評価するような研究がなされる必要がある、ということでもある。今後は、まず、短期的に研究をまとめられるStage Shiftなどの傍証に関して論文文化が必要と考えられる。ただし、Stage Shiftとは進行癌の割合が減ることではなく（これのみではOverdiagnosis biasだけでも観察されてしまう）、受診が繰り返されるにつれて受診者あたりの進行癌の「数」が減少してくることが必要なのだが、その点に関する誤解は現在においても、残念ながら専門家の間でも存在している。

死亡率減少を直接評価する研究としては、国内では厚生労働省中山班のコホート研究がおこなわれており、海外ではNLST, NELSON

などのRCTが進行中である¹⁰⁻¹²⁾。中山班の結果も期待されるが、RCTで効果が否定されると、CT検診はつぶれかねない状況が予想され、しかも、NLSTは効果に関して楽観視はできない状況と推定されている。

厚生労働省垣添班の研究

厚生労働省垣添班では、効果が確立していないがん検診の方法の効果を評価するための道筋を明らかにすることを目的の一つとしており、胸部CT、PSA、胃内視鏡によるがん検診に関しての効果評価研究の計画立案を行っている。

胸部CTに関しては、海外でのRCTで否定されても対抗できるような研究が必要であるため、2008年度には日本におけるRCT研究計画を作成した。RCTは、膨大な期間・参加者・研究費が必要であり、以前は日本では実現は不可能と考える向きもあったが、最近では乳がんエコーのRCTが12万人規模で進行中であるなど環境は変化しており、実現できる可能性はある。

どのようなRCTを組めば良いか？

実際にRCT計画案を作成するに当たっては、種々の要素を確定していく必要があった。以下にそれを列記する。

1. 研究群は胸部CT、では対照群は？

「無検査」または「胸部X線」が考えられるが、日本ではX線（+細胞診）を推奨しており、対照群を無検査にすることは不可能であることから、対照群は「胸部X線」とする。

2. 喀痰細胞診は？

日本では推奨しているので、外すことは難しい。そのため、両群の喫煙者に併用する必要がある。

3. 検診は何年行うべきか？

Lung Screening Studyなどの結果からは、3年程度の短期の検診では有意差は得られなさそうであり、ELCAPのデータでも5年ぐらい経ってから死亡率が開いてくる可能性がある

ると学会などで報告されている。そのため、最低でも5年は必要で、できれば8年ないし10年あったほうが望ましいと考えられた。

4. 対象は喫煙者 or 非喫煙者

肺癌死亡は喫煙者に多いので死亡を減らすためには喫煙者にターゲットを絞るのは合理的である。一方、非喫煙者ではGGOなどが発見され、その予後は良い。日本のデータが良いのは、これらを含んでいるためかもしれない。中山班のデータでも喫煙者より非喫煙者のほうが効果が大きいようだ。また、今回の研究の対象を喫煙者に限れば、研究終了後も非喫煙者に対するCT検診の効果のエビデンスは存在しないことになる。海外の研究はすべて喫煙者限定であるため、日本で非喫煙者のデータを出す必要があるということもあり、今回の研究では非喫煙者も含むことにした。

5. 年齢は？

厚労省の「がん対策推進基本計画」での死亡率減少の目標は74歳以下（75歳以上は減少できなくても良いという意味ではなく、コントロールが困難ということ）としている。10年行うとすると、50-64歳をリクルートすることになり、その線が妥当であろうということになった。

6. 性別は？

喫煙者 vs 非喫煙者の議論と同じであり、日本でやるなら男女とも行うべきだろうという結論になった。

7. 胸部X線に比較して、肺癌死亡減少効果がどの程度あると見込むか？

中山班のデータからでも、非喫煙者ではかなりあるかもしれないが、喫煙者ではそれほど楽観できないように思われる。死亡者の割合は圧倒的に喫煙者が多いので、喫煙者での期待できる死亡減少効果を、全体で期待できる死亡減少効果として算出しなければならない。その点からは、毎年受診しても死亡率50%減少は難しいのではないかと、という意見

もあり、一方で、毎年受診して20%減少では費用に見合わない、という意見もあった。

8. 毎年CTを撮らないとダメか？

喫煙者では半年に1回のCT検診でも死亡するケースがあることがわかっており、毎年必要だろうと思われたが、非喫煙者では10年に3-4回で充分ではないかと思われた。検診期間の後のフォローの期間は必要か、という問題もあったが、非喫煙者のようなゆっくりしたものにはあったほうが良いが、喫煙者のような速いものには必ずしも必要でないと思われた。

組み上げたRCT計画案

以上のような議論の末、費用的な面も加味して、以下のようなRCT計画案を組み上げた。

- ① 50-64歳の男女に対して、10年間の胸部CTが胸部X線に比べて40%の肺癌死亡減少効果があると見込んで必要症例数を算出
- ② 喫煙率、男女比などは現行検診のデータを使用
- ③ 妥当な応諾率、コンタミネーションを見込むと50000人必要
- ④ 研究群では低線量CTと喀痰細胞診を10年間
 - (ア) 喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)を10回
 - (イ) 非喫煙者では低線量CT検診(+喀痰)は1,3,7年目の3回で、残りは現行検診
- ⑤ 対照群では現行検診を10年間
- ⑥ 当初計画としては3-4年程度で一段落させることを要請されたため、
 - (ア) プライマリ・エンドポイントとして、追跡法による精度(感度・特異度)を2群間で比較
 - (イ) セカンダリ・エンドポイントとして、発見時の病期の分布(特に進行がんの罹患数)、腫瘍径の分布を比較し、肺癌死亡率の減少の程度を推定
 - (ウ) 10年間(登録期間を5年と設定したので全部で15年)に延長できれば

肺がん死亡率減少効果も評価可能、
という枠組みにした

計画を実行する際に留意すべき問題

計画を実行するには、その他にいくつかの検討すべき事柄がある。まず、研究群がCTを受けることも必要だが、対照群がX線を受けないと結果的に「CT vs. 非受診」となってしまう、「効果あり」という結果が出ても「CTとX線はどちらが効果大きいのか？」という疑問が解消できない。そのため、対照群にはX線を受けてもらうことが必須だが、日頃受けてない人を受けさせることはきわめて困難である。その点からは、ある年の肺がん検診受診者から対象を選べば、もともと受診する傾向のある集団なので、そういった面での問題は少なくなる可能性が高い。

また、CT検診の効果は不明なので研究群・対照群に損得はないのだが、リクルートのしやすさや、市町村の協力の受けやすさから、対照群への「advantage もどき」があったほうが良いのではないかと、という問題がある。これは欧米ではあまり問題にならないのだが、現実には日本における検診が「行政サービス」のような位置づけで行われていたりするため、また「検診受診」を「良いこと」ととらえやすい国民性などのために、このような問題が生じる。そこで、研究参加を促す目的で、対照群では、内臓脂肪測定を初年度に行いその後の経過を観察するコホート研究へ参加することもできる、という追加研究を提案することにした。

研究費用

この研究計画に要する費用は以下の通りである。

1. 検診費用：研究参加者は無料、ただし精密検査以降の費用は「医療」扱いとする。保険点数をベースして費用算定し、フォロー・事務費用等を含むものとした

(ア) 検診群喫煙者のCT
16千円×7500人×10回=12億円

(イ) 検診群非喫煙者のCT
16千円×17500人×3回=8.4億円

(ウ) 検診群非喫煙者のX線
2100円×17500人×7回=2.6億円

(エ) 対照群のX線
2100円×25000人×10回=5.3億円

(オ) 喀痰細胞診(受診者の3割)
3360円×7500人×10回=2.5億円

(カ) 喀痰再検討(初回分のみ)
2000円×7500人×2施設=0.3億円

受診率が90%と仮定すると
約27億9400万円/15年間
一律10%減で発注すると
約25億1500万円/15年間

2. データセンター費用

約8億8000万円/15年間

(ア) 文書作成・印刷・発送、説明要員(CRC)派遣・養成、

(イ) リクルート用パンフレット・ビデオ作成、

(ウ) コールセンター設置・運営、説明会開催、訪問監査、

(エ) 登録データ管理システム設計・運営、など

3. 事務局費用 年間1200万円

4. 総額

約38億5400万円/15年間(2億5700万円/年)

検診費用を10%減で発注すると、

約35億7500万円/15年間(2億3850万円/年)

おわりに

低線量CTによる肺がん検診のRCTを立案した。X線に比べ40%の死亡減少効果があると想定して、50-64歳の男女50000人を対象、喫煙者には喀痰も行い、研究群は喫煙者CT10回、非喫煙者CT3回X線7回の検診、対照群はX線10回として、研究総額は38億余で年間2億5700万円と算定された。高額ではあるが、年間2億程度の予算で行われている他の研究もあり、不可能な額ではない。他国でのRCTの結果で混乱をきたさないよう、一刻も早く本邦における研究をスタートさせるべきである。

文 献

- [1] 厚生労働省「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。厚生労働省，2006
- [2] Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-1245
- [3] Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911-920
- [4] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al: Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-159
- [5] Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122: 15-20
- [6] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Eng J Med* 2006; 355: 1763-1771
- [7] Sone S, Nakayama T, Honda T, et al: Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007; 58: 329-341
- [8] Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC: Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33: 11-6
- [9] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-265
- [10] Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al: Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 9-15
- [11] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al: Nodule management protocol of the NELSON randomized lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54: 177-184
- [12] 佐川元保, 薄田勝男, 相川広一, 他: 低線量 CT 検診の現状と展望. *日臨* 2008; 66: 219-224

The study design of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan

Motoyasu Sagawa, Tomotaka Sobue, Kenji Eguchi, Tomio Nakayama, Kenji Nishii, Masami Sato, Hiroko Tsukada, Takaichiro Suzuki, Toshiya Sato, Tomoshige Hayashi, Takeshi Kobayashi, Hiroshi Saito, Chisato Hamashima, Ryutaro Kakinuma, Jun Misawa, Tsutomu Sakuma

The project team to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University

Low-dose thoracic CT screening for lung cancer can be an important measure to decrease lung cancer mortality. However, the evaluation of the efficacy based on EBM is indispensable to adopt as the public policy. The project team for thoracic CT screening in Kakizoe Team has made a plan of a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in Japan.

Fifty thousand people of 50-64 years old are required. They are stratified by age/institution/smoking situation. During next ten years, a half of them take CT (smokers: 10 CT, non-smokers: 3 CT and 7 roentgenogram), and the other half take 10 chest roentgenogram. Comparing with Roentgenogram Group, forty percent of mortality reduction is expected in CT Group. The rough estimate of the research cost reached three billion and eight hundred fifty-four million yen in 15 years.

Key words: low-dose CT, Lung Cancer Screening, Randomized Controlled Trial, Efficacy
J Thorac CT Screen 2009;16:102-107

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 27

別刷

メディカルレビュー社

メタボリックシンドロームのマネジメント；実践と実績 企業での取り組みと実績

株式会社日立製作所日立健康管理センター放射線診断科 中川 徹

KEY WORDS

- 特定保健指導
- 積極的支援
- はらすまダイエット
- はらスマート

はじめに

2008年4月から高齢者医療確保法に基づき保険者に義務付けられる「特定健診・特定保健指導」が開始された。40～74歳までの被保険者が、腹囲測定・血圧・血糖・脂質を含む健康診断を受診し、動脈硬化性疾患のリスクに応じて保健指導を受ける。一番リスクの高い群は「積極的支援」という3～6ヵ月間の内臓脂肪減量プログラムで減量に取り組むことになった。日立製作所グループでは、“はらすまダイエット”という安全・確実・効果てきめんなプログラムを採用している。

2008年10月よりインターネットを介した特定保健指導を開始した。2009年5月31日現在で455名の積極的支援が実施され、266名が90日経過、減量実行期から維持期となっている(うち71名は180日終了)。90日後の266名の平均減量は3.9kg、180日終了後の71名の平均減量は4.4kgと効果的なプログラムであることがあきらかになりつつある。

I. 職域における実践：日立製作所のソリューション“はらすまダイエット”

日立製作所グループでは、メタボリックシンドローム撃退のために“はらすまダイエット”という内臓脂肪減量作戦を展開しようとしている。原則は「無理なことはやらない。がんばらない、けれども簡単にはあきらめない。」ということある。

ちなみに“はらすま”とは、Hitachi Associates Life Style Modification & Action Dietを略したもの(HALSMA)である。日立(Hitachi)の仲間(Associates)が集って、内臓脂肪を撃退するために、これまでの習慣(Life Style)を見直し(Modification)、実際に行動(Action)を起こそうというものである。

また、あなたのはらをスマートにすることが目標であるので、“はらすま”とも呼んでいるが、本当はスマート(SMART)は細いという意味ではなく、賢いという意味である。はらすまダイ

Efforts and performances of
the countermeasures for
metabolic syndrome
by private companies in Japan.
Toru Nakagawa (主任医長)

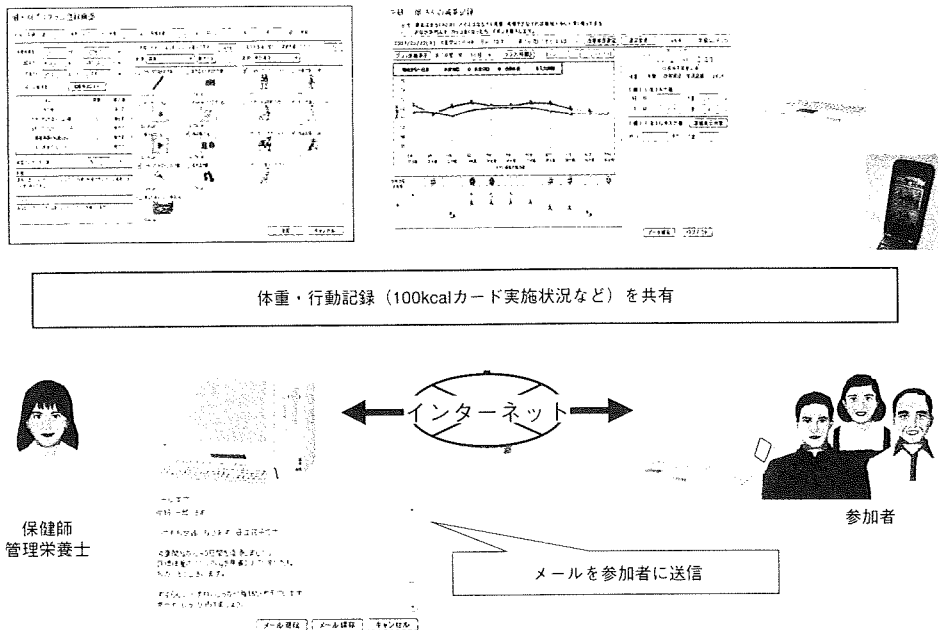


図1. はらすまダイエット遠隔支援システム

エットを、一言で説明すると、「できるだけ『具体的』(Specific)な『数字』(Measurable)にして、『行動』(Action-oriented)に向かえるように、目標は『現実的』(Realistic)であり『時間』(Time-bound)を区切る」と賢く減量できるということである。

忙しく働く人にとって最小限の工夫で最大効果を上げたいが、実際に解決策に画一的なものなど存在しない。個人で一番フィットする作戦を編み出すほかない。メタボと診断されたからといって、歯をくいしばって1ヵ月で5kg減量してはならない。日常のわずかな工夫が、体重の減量に反映することを、90日という余裕の期間で、自分自身で体験いただきたい。安全・確実・効果てきめんで、無理のない、賢い内臓脂肪撃退作戦を練っていただきたい。

はらすまダイエットのポイントは以下の通りである。

- ①現在の体重の5%を減量目標
- ②3ヵ月(90日間)かけて減量
- ③1日の減量目標は50~100g
- ④100g体重計で朝晩2回体重をチェック
- ⑤必ず紙に記録しておく
- ⑥体重が増えたときは言い訳を記入
- ⑦がんばらない、無理なことはやらない
- ⑧目標達成時には自分へのごほうびを決めておく

たとえば現在体重80kgの人だと、5%の4kgを90日かけて、ゆっくりと減量していく。4,000g(4kg)÷90日=44g、1日44gの減量でOKなのである。しかし、脂肪44gを減らすのに、300kcal(キロカロリー)の運動を行うか、300kcalの食事の量を減らす必要がある。300kcal消費するのに、散歩だと1時間半かかる。忙しい人にはと

ても勧められない。そこで100kcalと小分けにして考える。100kcalだと、30分の散歩となり現実的な目標になる。ちなみに階段15分昇降で100kcalである。食事や間食では、ふつうのお茶碗で三分二のお米が100kcal、缶コーヒー2本で100kcalである。無理のない範囲で、歩いたり、間食を減らして、日々の体重をグラフにつけると、わずかずではあっても右肩下がりになる。これを日々確認することで減量のモチベーションが維持される。

Ⅱ. はらすまダイエットインターネット版開発

1. はらすまダイエット遠隔支援システム

より広く多くの人にサービスを提供するために、Webによる「はらすまダ

「イエット遠隔支援システム」を開発した。参加者は、日々の体重や行動の記録をパソコンや携帯電話経由でサーバに登録していく(図1)。セキュアなSSL通信を使用したインターネット上で、サーバの記録を参照しながら、参加者と担当スタッフがメールによる通信で個別に支援する。

人的リソースの制約により、参加者全員の個別指導が難しいことと、スタッフ1人当たりの業務量が增大することが課題である。これらを解決すべく、指導対象者抽出技術と定型業務管理技術を新たに開発した。

指導対象者抽出技術は、体重とダイエット実施状況に基づき、減量が順調な人と、そうでない人を順位付けて、努力の割に減量がうまくいっていない支援の必要性の高い人を重点的にピックアップする。

定型業務管理技術は、あらかじめ設定したタイミング、条件、処理を登録し、減量経過に応じて自動的に処理を実行する。

2. 参加者向けインターフェイスの充実

ユーザーインターフェイスは、簡便に体重・行動記録が登録できること、生活習慣改善につながるよう行動の記録がわかりやすく把握できる機能を充実させることに配慮した。このため、1日のカロリーを自動計算させ、画面で対話的に100kcalカードを選択できるようにした(図2)。

Ⅲ. インターネットを介しての減量指導の実際と実績

1. 導入教育および減量実行期

初回の導入教育は多人数に対する集

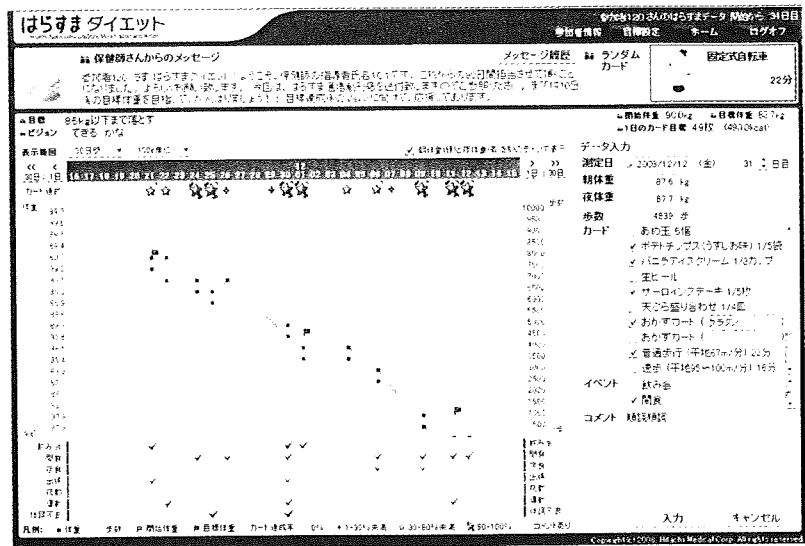


図2. はらすまダイエット

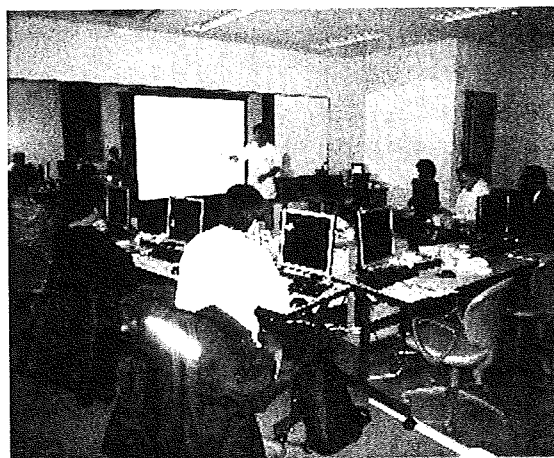


図3. 特定保健指導スタート
積極的支援：2008年10月1日～

団指導の形を取っている。厚生労働省のガイドラインに沿った8人80分に準拠している。20分は全体に対して医師によるメタボリックシンドロームの病態の解説、60分は個別に6カ月の減量方法を策定し、通称“はらすま教室”と呼んでいる。総合健康診断受診当日の結果で積極的支援の該当者に当日健診検査終了後午後1時30分から2時50

分までの80分間の当日教室を実施するほか、退勤時間後の午後5時から6時20分の後日教室も設営している(図3)。

その後10日おきにメールによる短期目標達成の確認が行われ、賞賛や承認、激励メールを送付する。また期間中は参加者から自由に質問を受け付けている。減量実行期は90日間毎日50～100gの減量をはかられるようにコントロー

ルされているが、90日間で4.5～9 kgの減量が無理なく実行される。

2. 減量維持期

後半の90日間は減量した体重を維持することになるが、ほとんどの参加者は、90日間朝晩の体重記録を欠かさずに実行するため、体重測定という行為はすでに習慣の域に到達し、容易に中断されることはなくなっている。このため後半の90日間で大きくリバウンドすることはなく3ヵ月間維持、または、さらに減量に成功する人が大半であった。

3. 実施状況と実績

2008年10月～2009年5月の特定保健指導の結果を表にまとめた(表)。

減量成功の判断は、開始時に設定した5～7%減量の体重達成でなされている。特定保健指導はまだ実施して間もないために、90日の実行期が終了した人のデータとなっているが、成功率42.5%、成功者の平均減量体重は6.1kg、実際には281名に介入して途

表. 90日経過266名の成績

開始時平均体重	78.75kg
90日目平均体重	74.85kg
目標体重達成者	113名
成功率	42.5%
成功者平均体重減量	6.1kg
未達成者平均体重減量	2.3kg
全体平均体重減量	3.9kg

中中断が15名発生しており、プログラム継続率95%であった。

ま と め

- ・ 日立健康管理センターで開始したインターネットを介した特定保健指導の実際と初期実績を報告した。
- ・ はらすまダイエットは、セルフモニタリングを通じてセルフコーチング技法を獲得し、セルフコントロールの可能性を認知することで、自分の健康は自分で守るというようにセルフケアの信念を醸成させることを目標にしており、長期の減量維持が可能か否かは今後フォローしていきたい。

文 献

- 1) 香川靖雄, 松澤佑次 編: 肥満症-生理活性物質と肥満の臨床-. 日本臨牀 61 (増刊 6), 2003
- 2) 畑 栄一, 土井由利子 編: 行動科学-健康づくりのための理論と応用. 東京, 南江堂, 2003
- 3) 日本糖尿病学会 編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 東京, 南江堂, 2004
- 4) 松田晋哉, 板巻弘之 編: 日本型疾病管理モデルの実践. 東京, じほう, 2004
- 5) 小林 篤, 岡本茂雄: 生活習慣病対策のための疾病予防支援サービス. 東京, 日本経済新聞社, 2006
- 6) 北折 一: NHKためしてガッテン流死なないぞダイエット 最新版. 東京, メディアファクトリー, 2009

肺・胸膜腫瘍 I —分類と診断UPDATE—

肺癌CT診断の進歩

—肺癌CT検診の可能性を中心に—

中川 徹

病理と臨床・別刷

2010 vol. 28 no. 2

東京／文光堂／本郷

肺癌 CT 診断の進歩—肺癌 CT 検診の可能性を中心に—

中川 徹*

はじめに

現在、肺癌により国内で年間約8万人が死亡している。さらに2015年には10万人を超える肺癌死亡が予測されている。一次予防として喫煙対策を中心に行うことは明らかであり、医療・経済・行政・教育・マスコミなどの関係者が真摯な姿勢で「たばこ」問題に取り組むことに論を待たない。しかし無煙世代の子どもを育てたり、20～30歳代の若年者が禁煙を実行することの効果が表れるのは20～30年後になるという気の長い対策である。

では、津波にもたとえられるこの数年間で発生する肺癌はどうするのか？ 肺癌が早期診断および早期治療によっても救命が難しいのであれば、緩和ケアを中心とした医療体制の構築が急務ではないか。

産業保健領域の癌死亡原因のトップも実は肺癌である。産業保健では年1回の定期健康診断に胸部単純X線検査を実施しているが、その肺癌死亡抑止効果は明らかではない。我々は、働き盛りの癌死亡をなんとか減らそうとして二次予防に取り組んでいる。日立製作所グループでは35歳以上の従業員の約95%は総合健康診断を毎年受診している。総合健康診断では胃癌、肺癌、大腸癌の早期発見のための画像検査を実施している。

日立健康管理センタでは1998年より肺癌死亡を減少させるため、総合健康診断の胸部画像検査に低線量CT検査を組み入れた。50歳以上の総合健康診断受診者に対して、低線量CTによる肺癌検診を実施した。今回は職域肺癌CT検診の10年間の実施状況とその成果およびCT検診がひらく健康診断の可能性について言及する。

*株式会社日立製作所日立健康管理センタ 放射線診断科

I. 低線量CT検診の実施状況

50～69歳までの総合健康診断受診者を対象に、1998年4月～2007年3月までの10年間にCT検診を受診した実人数は15,525名(男性13,032名・女性2,493名；平均年齢57歳)、10年間の総検査件数は55,570件であった(図1)。

1998年から5年間は、50歳以上の総合健康診断受診者に、胸部単純X線検査と低線量CT検査(検査に関わる追加費用なし)を選択させた。2003年からの5年間は、CT検診は総合健康診断のオプション検査として追加費用6,900円で任意に受診いただいている。

撮影条件は、シングルスライスCT:120 kV・50 mA・10 mm collimation・pitch 2(経年検診より管電流25 mA)、2006年1月から4列MDCT:120 kV・20 mA・0.8秒/回転・pitch 5に変更した(図2)。

放射線科専門医および呼吸器内科医が二重読影および経年検診は比較読影を行った。

初回検診から60例、経年検診では31例の肺癌が検出された。発見率は初回0.386%、経年0.077%、臨床病期IA期癌の割合は初回83.3%、経年93.5%であった(表1)。

CT画像診断では、1～2 mmの薄いスライス厚で高分解能CT撮影(精密CT検査)を追加している。肺癌を強く疑う所見として重要な辺縁の全周性不整および肺静脈との関連が正確に検出できる。また結節の濃度や含気の種類といった結節内部の性状、胸膜陥入の判定も容易で画像診断の正確さが向上している。

これまで多くの研究で、初回検診にて10万人比400人程度の肺癌発見が報告¹⁻⁴⁾されており過剰診断の存在が危惧されている。我々の経験では、経年受診において、一気に肺癌発見率は低下し、10万人比50人(0.05%)程度になっている(図3)。これはいったい何を意味するのであろうか。被曝線量を最低限に抑えた

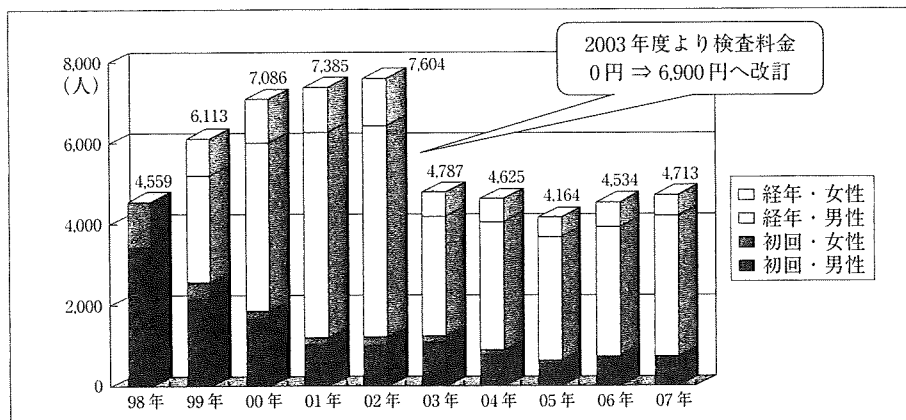


図1 年度別受診者の推移
1998年4月～2007年3月(10年間)：
総合健康診断受診者、50～69歳が受診者の主体。
検診実人数15,525名(男性13,032名・女性2,493名；平均年齢57歳)。
総検査件数55,570件(男性46,523件・女性9,047件)。

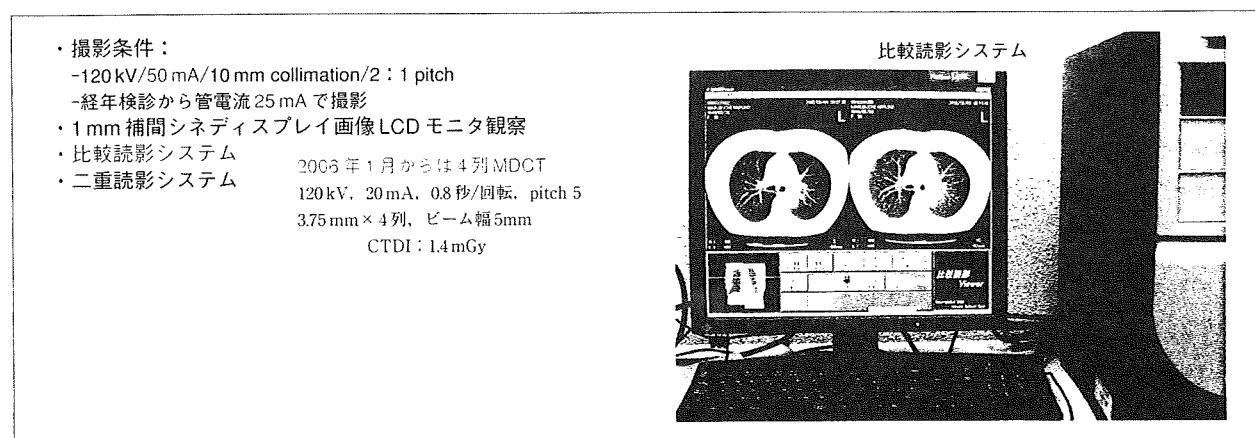


図2 方法

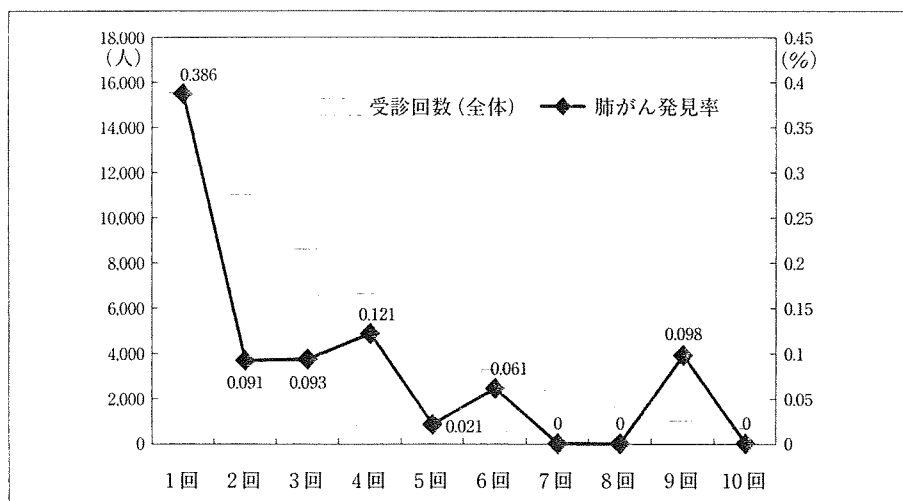
表1 結果(初回・経年検診別)

	初回検診群	経年検診群
受診者数	15,525	40,045
精検者数(精検率)	1,118(7.2%)	441(1.1%)
精密医療機関紹介者数	104	45
外科的切除術実施者 (含 video-assisted thoracic surgery/biopsy)	67	34
確定肺癌数(男:女)	60(42:18)	31(24:7)
肺癌発見率	0.386%	0.077%
I期肺癌割合	90.0%	100%
IA期肺癌割合	83.3%	93.5%
男性喫煙者割合	66.7%	87.5%

画像であっても、肺野末梢であれば直径3mm程度の孤立性肺結節は判別が可能である。ただし1回の画像所見だけで10mm未満の結節の良悪性の鑑別は非常に困難である。CT検診では異常の検出は数mm単位で可能であること、10mm以上の結節であれば高分解能CT検査を追加することで、良悪性の鑑別が可能

であるため初回CT検査でほとんどの肺野末梢型の肺癌(多くは腺癌)の検出ができる。このため、初回検診の発見率は高いものになる。当然リードタイムバイアスや過剰診断バイアスが介在する。ここで低線量CT検診で発見される典型的な肺癌症例を供覧する(図4, 5)。画像診断上、精密CT検査で強く肺癌を疑

図3 受診回数別肺癌発見率の推移



う所見を呈している。過剰診断とはとても考えられない画像所見である。では、2年目以降の繰り返し検診に残っている異常所見は何かというと、10 mm以上であっても典型的な良性結節または10 mm未満の良悪性が判別困難症例である。これらを経過観察することでその結節の生物学的態度が明らかになる(図6)。

CT検診では孤立性肺結節のサイズの変化も容易にとらえられる。健康診断であるため1年おきにCT検診を実施しているが、経年検診で検出される結節の直径は平均15.4 mmであった。経過観察中に体積の増大を確認することで肺癌を疑っているが、このように発育傾向のある孤立性肺結節が果たして過剰診断といえるであろうか。しかもこの経年比較で検出される症例の93.5%がIA期であった。全症例で腫瘍直径20 mm未満肺癌の割合は84%に及ぶ。実際に我々が利用できる医療資源の中で最短最速で肺癌をとらえられるモデルが低線量CT検査といえるであろう(図7)。ただし、これには比較読影が容易にできるシステムは必須であり、初回CT画像や前年度CT画像と比較することで診断の正確さがさらに向上する。

II. 標準化死亡比の変遷

実際に肺癌死亡の減少に低線量CT検診が貢献しているのかどうかを検討した。日立健康管理センタは日立市近郊の日立製作所グループ約90事業所の従業員約38,000名を対象に産業保健サービスを提供している。当施設は1997年より従業員の死亡診断書を全例登録している。当センタが担当する約90事業所で

1997～2006年の10年間に定期健康診断・総合健康診断を受診した従業員を対象にして分析した⁵⁾。

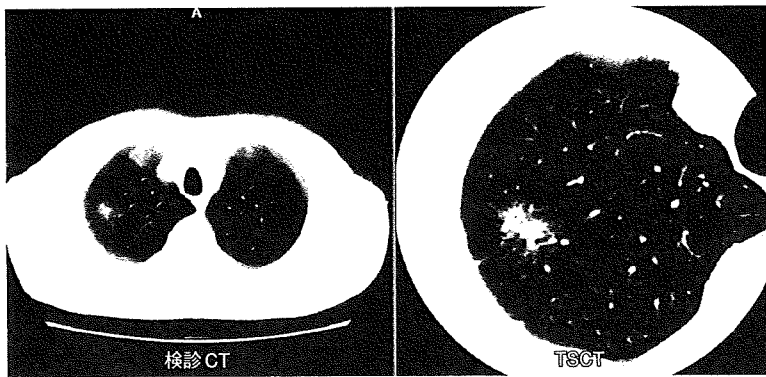
方法は1997～2006年の従業員死亡統計を1997～2001年(前期群)と2002～2006年(後期群)に分割し標準化死亡比(SMR)を求めた。前期群が1999年、後期群が2004年全国人口動態統計を基準として算出し、SMRの95%信頼区間推定値を求め有意差検定をした。

$SMR = \frac{\text{実際の死亡数}(D)}{\text{期待死亡数}(\sum pidi) \times 100}$ で求められ、Dは従業員死亡者数(5年平均)、piは5歳階級別従業員数(5年平均)、diは中間年の全国5歳階級別死亡率をあてはめた。SMRは、基準死亡率と対象地域の人口を用いれば簡単に計算できるので地域別の比較によく用いられている。

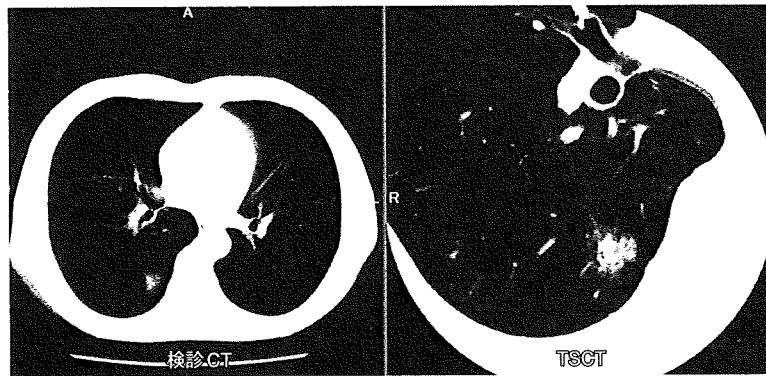
1997～2001年(前期群)では5年間で200名の従業員死亡が登録されているが、そのうち肺癌死亡は14名であった(表2)。2002～2006年(後期群)の5年間では肺癌死亡は5名となっている(表3)。毎年従業員人数の変動や平均年齢の上昇などがあるため単純に減少したかどうかはSMRで比べるほかない。

SMRで比較してみると前期群肺癌のSMRは60.6であったものが、後期群肺癌は26.3と著明に低下、しかも全国平均と比べ有意に小さいことがわかった(表4)。肺癌死亡が年々増加している我が国の現状の中で、日立従業員の肺癌死亡率が低下している現象は興味深い。この10年間で介入したことは、1998年より総合健康診断にて50歳以上の従業員に低線量CT検診を導入したことである。

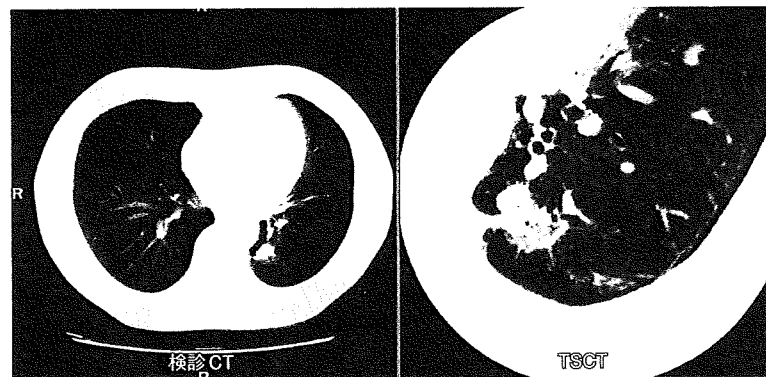
通年で38,000～50,000名規模の従業員が特殊な集団



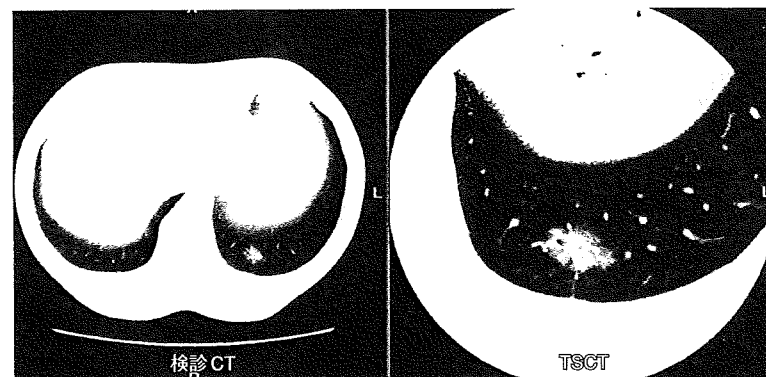
症例 1



症例 2



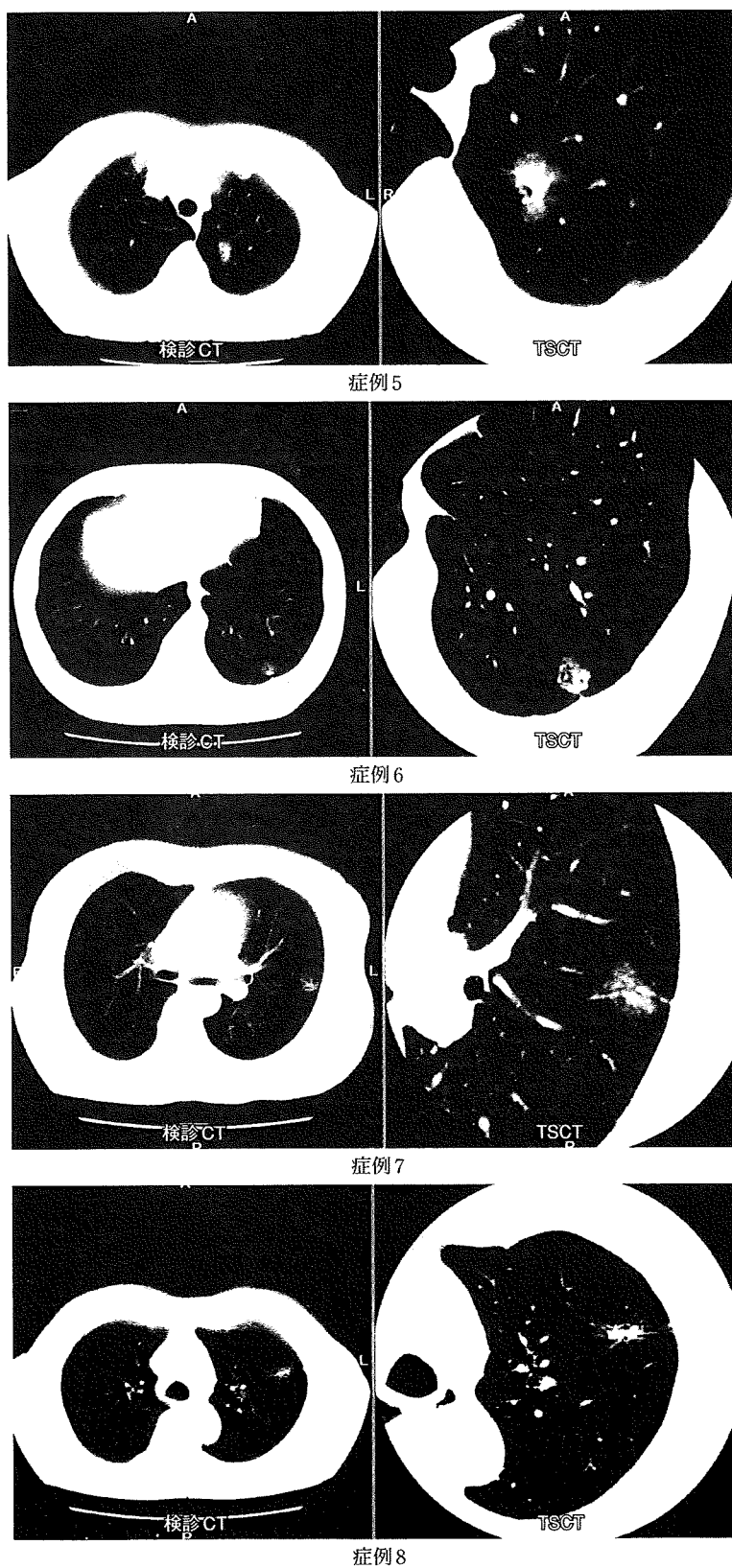
症例 3



症例 4

図4 初回検診発見肺癌：典型症例
 高分化腺癌(全例), pT1N0M0, Stage I A.
 症例1: 58歳男性.
 症例2: 59歳女性.
 症例3: 62歳男性.
 症例4: 51歳男性.
 TSCT: thin section CT.

図5 初回検診発見肺癌：典型症例
 高分化腺癌(全例), pT1N0M0, Stage I A.
 症例5: 58歳女性.
 症例6: 54歳男性.
 症例7: 55歳女性.
 症例8: 57歳男性.
 TSCT: thin section CT.



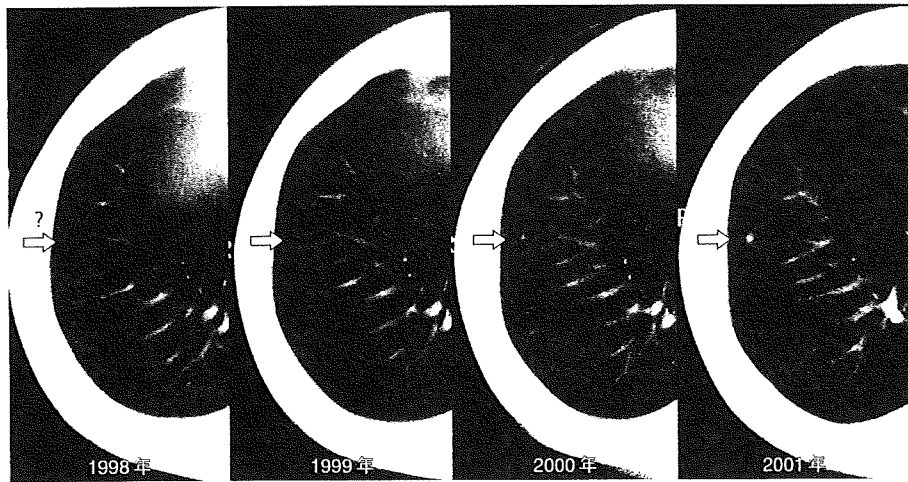


図6 経年検診で結節が増大傾向を示した肺癌症例(2001年に肺癌確定診断) 66歳男性:中分化腺癌, RS8b; pT1N0M0 solid type.

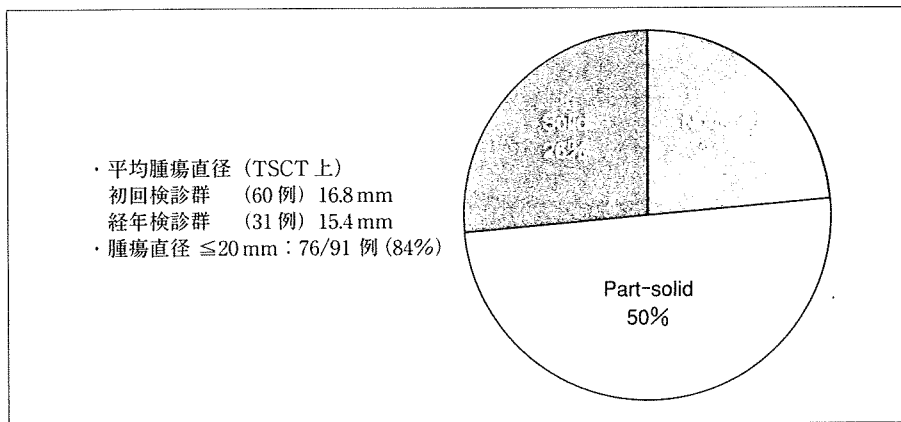


図7 結果: TSCT (thin section CT) 上発見の肺癌腫瘍直径・形態分類

表2 前期死因別の従業員死亡者数

	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年	合計
総死亡	45	51	43	30	31	200
悪性新生物	26	22	17	13	14	92
胃癌	6	3	2	1		12
肺癌	1	2	6	2	3	14
肝臓癌	4	3			2	9
大腸癌	3		3		1	7
膵臓癌	4	1	3	1	4	13
造血器癌	1	5	3	4	3	16
心疾患	6	9	10	2	5	32
脳血管疾患	2	6	6	2	3	19
肝疾患	1	1	3	2	1	8
不慮の事故	1	4	2	3	5	15
交通事故	1	2	1		3	7
その他	9	9	5	8	3	34

表3 後期死因別の従業員死亡者数

	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	合計
総死亡	27	39	23	18	33	140
悪性新生物	10	7	7	6	8	38
胃癌	0	1	3	1	2	7
肺癌	2	1	0	1	1	5
肝臓癌	2	1	0	0	1	4
大腸癌	3	0	1	0	0	4
膵臓癌	0	0	1	1	1	3
造血器癌	1	2	1	0	2	6
心疾患	10	10	3	2	8	33
脳血管疾患	0	7	3	4	1	15
肝疾患	0	1	1	0	2	4
不慮の事故	2	2	1	1	3	9
交通事故	1	1	0	1	2	5
その他	5	12	8	5	11	41

表4 結果：死因別の平均死亡数と標準化死亡比(SMR)

	1997～2001年			2002～2006年		
	平均死亡数	死亡割合	SMR	平均死亡数	死亡割合	SMR
総死亡	40.0	100.0	42.7*	28	100.0	41.8*
悪性新生物	18.4	46.0	52.5*	7.6	27.1	28.9*
胃癌	2.4	6.0	40.1*	1.4	5.0	35.2*
肺癌	2.8	7.0	60.6	1	3.6	26.3*
肝臓癌	1.8	4.5	45.5	0.8	2.9	31.4
大腸癌	1.4	3.5	33.1*	0.8	2.9	23.2*
膵臓癌	2.6	6.5	125.1	0.6	2.1	34.6
造血器癌	3.2	8.0	120.5	1.2	4.3	70.6
心疾患	6.4	16.0	63.0	6.6	23.6	85.4
脳血管疾患	3.8	9.5	47.6*	3	10.7	53.9
肝疾患	1.6	4.0	42.8	0.8	2.9	24.2
不慮の事故	3.0	7.5	38.9*	1.8	6.4	40.4*
交通事故	1.4	3.5	35.5*	1	3.6	51.2
その他	6.8	17.0		8.0	28.6	

* : $p < 0.05$ で有意に小さい(両側検定).

でないことは、心疾患のSMRの項など他のSMRで全国の死亡率と有意差がないことで明らかである。早期で発見された胃癌、大腸癌、肺癌が早期治療されたことにより死亡が抑止されたと結論せざるをえない。

Ⅲ. CT 検診がひらく健康診断の可能性

最後にまとめると、①CT検診では腺癌などの肺野型肺癌の早期検出は容易だが、肺門型肺癌を検出しておらず検討すべき大きな課題である。②経年受診における経過観察で肺野孤立性結節の質的診断が可能であるが、腫瘍直径増大を確認するための比較読影システム構築が必要である。③孤立性肺結節の質的診断のための適切な観察間隔についてはさらに検討を加えていく必要がある。④自験例では、検出された肺癌症例の3/4は、すりガラス状濃度を伴っていた。⑤低線量CT検診では、肺野型早期肺癌検出が可能で、職域での肺癌死亡率減少に寄与しうる。

日立健康管理センタでは低線量CT検診を1998年より実施してきた。なお現在も実施継続中である(2009年9月末時点で総検査件数は60,000件を突破した)。初回CT検診での発見率の高さに目がくらむ時期があったが、現在は比較読影することで淡々と早期癌の検出を行っている。人の目(人間の診断能)の確かさ

は誇りに思うが、いかんせん発見率の急激な低下がもたらすモチベーション低下は避けられない。大量の画像データを適切に正確に診断することがCT検診普及の鍵であろう。もちろん診断する人を育てることが一番であるが、コンピュータ支援診断ツールが上手く活用することで、ヒューマンエラーを回避できるのではないかと期待するところである。

文 献

- 1) Kaneko, M., Eguchi, K., Ohmatsu, H. et al.: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996, 201: 798-802
- 2) Sone, S., Takashima, S., Li, F. et al.: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998, 351: 1242-1245
- 3) Nawa, T., Nakagawa, T., Kusano, S. et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002, 122: 15-20
- 4) Henschke, C.I., McCauley, D.I., Yankelwitz, D.F. et al.: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354: 99-105
- 5) 加藤文雄, 武田 俊, 秦 浩一 他: 在職者死亡に関する検討(1997～2001年と2002～2006年の比較). *産業衛生学雑誌* 2008, 50: 613

Visceral Fat Area and Markers of Insulin Resistance in Relation to Colorectal Neoplasia

SHUICHIRO YAMAMOTO, MD¹
 TORU NAKAGAWA, MD¹
 YUMI MATSUSHITA, MD, PHD²
 SUZUSHI KUSANO, MD¹
 TAKESHI HAYASHI, MD¹

MASATAKA IROKAWA, MD¹
 TAKATOSHI AOKI, MD³
 YUKUNORI KOROGI, MD³
 TETSUYA MIZOUE, MD, PHD²

OBJECTIVE — Although abdominal obesity and related metabolic abnormalities are hypothesized to promote colorectal carcinogenesis, direct confirmation of this effect is required. Here, we examined the relation of early-stage colorectal neoplasia to visceral fat area and markers of insulin resistance.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — Subjects were participants in a comprehensive health screening conducted at the Hitachi Health Care Center, Ibaraki, Japan. During a 3-year period (2004–2007), a total of 108 patients with early-stage colorectal neoplasia, including 22 with early cancer, were identified among individuals who received both colorectal cancer screening and abdominal computed tomography scanning. Three control subjects matched to each case subject were randomly selected from those whose screening results were negative. Conditional logistic regression analysis was used to examine the association of measures of obesity and markers of insulin resistance with colorectal neoplasia, with adjustment for smoking and alcohol drinking.

RESULTS — Visceral fat area, but not subcutaneous fat area, was significantly positively associated with colorectal cancer, with odds ratios (95% CI) for the lowest to highest tertile of visceral fat area of 1 (reference), 2.17 (0.45–10.46), and 5.92 (1.22–28.65), respectively ($P_{\text{trend}} = 0.02$). Markers of insulin resistance, particularly fasting glucose, were also positively associated with colorectal cancer risk. In contrast, no associations were observed for colorectal adenomas.

CONCLUSIONS — These results suggest that visceral adipose tissue accumulation and insulin resistance may promote the development of early-stage cancer but not adenoma in the colorectum.

Diabetes Care 33:184–189, 2010

Although the role of obesity as a strong predictor of various chronic diseases, including type 2 diabetes and cardiovascular disease, has been established, accumulating evidence also indicates the importance of obesity and its related metabolic disorders in the development of cancer (1). In Japan, the incidence of colorectal cancer has sharply increased over the last several decades and is now among the highest in the

world (2). This time trend, as well as findings from migrant studies (3), suggests the involvement of environmental factors in colorectal carcinogenesis. Epidemiological studies (4,5) have shown that colorectal cancer risk is more strongly associated with waist circumference than with BMI, indicating the etiological importance of abdominal or visceral fat disposition, rather than overall adiposity. However, given that waist circumference

is only a surrogate of visceral fat mass, more direct evidence is required before the link between visceral adiposity and cancer risk can be considered conclusive.

Several studies have assessed the association between visceral fat area, as measured using computed tomography (CT) scanning, and colorectal neoplasia (6–10), but results have been mixed. For example, a Japanese study (7) demonstrated an increased prevalence of colorectal adenomas among individuals with higher visceral fat area, whereas a larger, more recent study (8) did not. Given that adenomatous polyps are common but only a minority progress to cancer (11), the association with cancer should also be explored, but evidence to date is sparse. In a Turkish study (10), patients with colorectal cancer tended to have a smaller rather than larger visceral fat area than that in control subjects. This unexpected finding may have been due to weight loss in the course of cancer development, however, a possibility that highlights the importance of assessing visceral fat before the diagnosis of cancer or development of symptoms.

An insulin hypothesis has been proposed to explain the observed association between obesity or abdominal obesity and colorectal neoplasia (12,13). Accumulation of visceral fat is a strong determinant of insulin resistance and hyperinsulinemia (14) and, as experimental data show (15), insulin promotes colorectal carcinogenesis. Compatible with the insulin hypothesis, epidemiological data appear consistent in showing a positive association between colorectal neoplasia and markers of hyperinsulinemia or insulin resistance (rev. in 16). These findings notwithstanding, however, a role for insulin resistance in promoting the development of adenoma, cancer, or both in the colorectum has yet to be confirmed. To further explore these issues, we examined the relation of visceral fat mass assessed by CT and measures of insulin resistance to adenoma and cancer in the colorectum among asymptomatic individuals who underwent screening.

From the ¹Hitachi Health Care Center, Hitachi, Ibaraki, Japan; the ²Department of Epidemiology and International Health, Research Institute, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan; and the ³Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan.

Corresponding author: Shuichiro Yamamoto, shuichiro.yamamoto.sr@hitachi.com.

Received 1 July 2009 and accepted 4 October 2009. Published ahead of print at <http://care.diabetesjournals.org> on 16 October 2009. DOI: 10.2337/dc09-1197.

© 2010 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.