

生存率と関連したという報告もあり<sup>[8]</sup>、本邦による客観的な専門家の合意抽出によるチェックリストの使用が最終的に死亡率減少にもたらす効果も期待される。

一方で、今回のようなチェックリストを検証・改訂する活動は継続的な検証と改善の手始めという位置づけであり、今後も引き続き行っていく必要があると考えられる。検診事業そのものが一定の評価指標をもとに評価・改善を繰り返していくべきであると同様、評価指標も一定の期間毎に見直し・改訂を行うのが必須である。公的な検討会における結論も最終結論ではなく、検診を取り巻く状況や全国の検診精度が変化すれば再び改訂していく必要がある。また、そのために様々な研究活動の中で問題提起を行っていくことが、より良い評価活動と精度の向上に役立つと考えられる。

以上、我々は肺がん検診の事業評価のためのチェックリストを定式化された手順に従って評価、改訂案の作成を行った。概ね現行のチェックリストは適切と評価されたものの、改善の意見を問われた検討委員は多くの項目について改訂の提案を行った。今後このような意見をもとによりよい検診の質管理、向上がなされ、検診の有効性が高まることが期待される。

#### 謝 辞

著者一同、研究に参加して頂いたパネル委員の皆様へ感謝致します。本研究は厚生労働省科学研究費補助金の助成を得ている。

#### 文 献

- [1] がん対策基本法. <http://law.e-gov.go.jp/announce/H18HO098.html>
- [2] 厚生労働省：がん対策推進基本計画. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf>
- [3] 厚生労働省：国民生活基礎調査. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa07/3-8.html>
- [4] がん検診事業の評価に関する検討会：今後のわが国におけるがん検診の事業評価の在り方について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0301-4.html>
- [5] Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al: The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual: RAND, 2001
- [6] Park RE, Fink A, Brook RH, et al: Physician ratings of appropriate indications for six medical and surgical procedures. *Am J Public Health*. 1986;76:766-772
- [7] Shekelle PG, Kahan JP, Bernstein SJ, et al: The reproducibility of a method to identify the overuse and underuse of medical procedures. *N Engl J Med*. 1998;338:1888-1895
- [8] Higashi T, Shekelle PG, Adams JL, et al: Quality of care is associated with survival in vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2005;143:274-281
- [9] 医療法施行規則. <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000050.html>
- [10] 保険医療機関及び保険医療養担当規則. <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S32/S32F03601000015.html>
- [11] Sagawa M, Endo C, Sato M, et al: Four years experience of the survey on quality control of lung cancer screening system in Japan. *Lung Cancer*. 2009;63:291-294
- [12] 佐川元保、遠藤千顕、佐藤雅美、他：成人病検診管理指導協議会肺がん部会による肺癌集検に関わる精度管理調査. *肺癌* 2004;44:91-94

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer: a case control study

Jun Maeda<sup>1</sup>, Masahiko Higashiyama<sup>1</sup>, Akira Imaizumi<sup>2\*</sup>, Tomio Nakayama<sup>3</sup>, Hiroshi Yamamoto<sup>2,4</sup>, Takashi Daimon<sup>5</sup>, Minoru Yamakado<sup>6</sup>, Fumio Imamura<sup>3</sup>, Ken Kodama<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** The amino-acid balance in cancer patients often differs from that in healthy individuals, because of metabolic changes. This study investigated the use of plasma amino-acid profiles as a novel marker for screening non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients.

**Methods:** The amino-acid concentrations in venous blood samples from pre-treatment NSCLC patients ( $n = 141$ ), and age-matched, gender-matched, and smoking status-matched controls ( $n = 423$ ), were measured using liquid chromatography and mass spectrometry. The resultant study data set was subjected to multiple logistic regression analysis to identify amino acids related with NSCLC and construct the criteria for discriminating NSCLC patients from controls. A test data set derived from 162 patients and 3,917 controls was used to validate the stability of the constructed criteria.

**Results:** The plasma amino-acid profiles significantly differed between the NSCLC patients and the controls. The obtained model (including alanine, valine, isoleucine, histidine, tryptophan and ornithine concentrations) performed well, with an area under the curve of the receiver-operator characteristic curve (ROC\_AUC) of  $>0.8$ , and allowed NSCLC patients and controls to be discriminated regardless of disease stage or histological type.

**Conclusions:** This study shows that plasma amino acid profiling will be a potential screening tool for NSCLC.

## Background

Recently, computer-aided systems for data mining, for example by multivariate analysis, are now readily available and have shown promising results when applied to metabolic profiling for diagnostic purposes [1,2]. Currently, several applications of metabolome analysis based on machine learning for human cancer diagnosis using peripheral blood or urine were demonstrated [3-10].

Among metabolites, the amino-acid balance in patients with various diseases often differs from that maintained in healthy individuals, as a result of metabolic changes. Amino acids are considered to be central compounds within metabolic networks. The blood

serves as the medium linking the metabolic processes in the different organs of the human body. Human amino-acid metabolism in the blood has been monitored clinically for  $>30$  years. Fischer's ratio, which is defined as the balance between branched-chain amino acids (BCAAs) and aromatic amino acids, has been used as an indicator of both the progression of liver fibrosis and the effectiveness of drug treatment [11]. Specific abnormalities in amino-acid concentrations, as assessed using multivariate analysis, have also been reported in animal models of diabetes, in human liver fibrosis and in other pathologies [12-14].

The metabolism in cancer cells is known to be significantly altered compared with that in normal cells, and these changes are also reflected in the plasma amino-acid profiles of patients with various types of cancer.

\* Correspondence: akira\_imaizumi@ajinomoto.com

<sup>1</sup>Institute for Innovation, Ajinomoto, CO., Inc., Kawasaki, Japan

Full list of author information is available at the end of the article

For example, a significant reduction in gluconeogenic amino acids (GAAs) and a significant increase in free tryptophan have been reported in lung cancer patients [15]. Kubota et al. used plasma amino-acid profiles to discriminate between patients with breast cancer, gastrointestinal cancer, and head and neck cancers, and healthy controls [16]. Therefore, detecting metabolic changes from amino-acid profiles could potentially be useful in cancer diagnosis.

Post-genomic technologies also offer possibilities for exploiting amino-acid profiling. Recently, novel methods for analyzing amino acids have been established using high-performance liquid chromatography (HPLC)-electrospray ionization (ESI)-mass spectrometry (MS) [17-19]. This will help to make amino-acid measurements easier and reduce both the time and the cost of analysis.

Therefore, one potentially useful metabolomics tool is the "AminoIndex", which could be a simple and versatile method for monitoring various pathological conditions [12]. Here we investigated the possibility of "AminoIndex" as a novel diagnostic method for the screening of non-small-cell lung cancer (NSCLC).

## Methods

All of the patients in the study had been diagnosed histologically with NSCLC at the Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan, between January 2006 and October 2008. While hospitalized, their informed consent for inclusion was obtained. Data from the first 141 patients enrolled between January 2006 and September 2007 were used as the study data set. A further 4,340 subjects without apparent cancers, who were undergoing comprehensive medical examinations at the Mitsui Memorial Hospital, Japan, in 2008, were recruited as control subjects. Of these, 423 were age-matched, gender-matched, and smoking status-matched with the patients in the study data set group. Data from the remaining patients and control subjects were used as the test data set. Data from an additional 15 SCLC patients, who were hospitalized at the Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan, between January 2006 and October 2008, were also used. Blood samples were collected from the controls and the NSCLC patients before any medical treatment. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the ethics committees of the Osaka Medical Centre for Cancer and Cardiovascular Diseases and Mitsui Memorial Hospital. All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study.

## Analytical methods

Blood samples (5 ml) were collected from forearm veins, after overnight fasting, in tubes containing

ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA; Termo, Tokyo, Japan), and were immediately placed on ice. Plasma was prepared by centrifugation at 3,000 rpm and 4°C for 15 min, and then stored at -80°C until analysis. After plasma collection, all samples were stored and processed at the Life Science Institute of Ajinomoto Co., Inc. (Kawasaki, Japan). To reduce any bias introduced prior to analysis, samples were analyzed in random order. The plasma samples were deproteinized using acetonitrile at a final concentration of 80% before measurement. The amino-acid concentrations in the plasma were measured by HPLC-ESI-MS, followed by precolumn derivatization [17-19]. The analytical methods were described in detail previously [17]. The concentrations of amino acids in the plasma were expressed as  $\mu\text{M}$ .

## Statistical analysis of plasma amino-acid profile

The mean amino-acid concentrations  $\pm$  standard deviations (SDs) were calculated. Differences between the plasma amino-acid concentrations in NSCLC patients and controls were assessed using the Mann-Whitney U-test and receiver-operator characteristic (ROC) curve. The area under the curve (AUC) for each ROC curve (the ROC\_AUC) was calculated for each amino acid.

Principal component analysis (PCA) was also used to assess differences in the plasma amino-acid profile between the controls and the NSCLC patients, with linear combinations of all of the amino acids included as explanatory variables. In PCA analysis the plasma amino-acid concentrations were transformed using the following equation:

$$z_{i,j} = (x_{i,j} - \bar{X}_j) / \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{i,j} - \bar{X}_j)^2}$$

where  $z_{i,j}$  was transformed concentration of the  $i$ -th sample of the  $j$ -th amino acid,  $x_{i,j}$  was concentration of the  $i$ -th sample of the  $j$ -th amino acid,  $n$  was sample size, and  $\bar{X}_j$  was the average concentration of  $j$ -th amino acid.

## Machine learning and validation

First, an unconditional multiple logistic regression analysis with variable selection was used to construct a criterion for distinguishing NSCLC patients from controls using the study data set with the raw plasma concentrations of 21 amino acids as explanatory variables. The candidate variables of most appropriate logistic regression model, which had the minimum Akaike's information criterion (AIC) value, were selected from among all of the possible combinations in which the number of variables was below seven. A leave-one-out cross-validation (LOOCV) was performed to correct potential

over-optimization for all models in parallel. Briefly, one sample was omitted from the study data set, and the logistic regression model was calculated for the remaining samples, to estimate coefficients for each amino acid. The logistic regression function values for the left-out sample were calculated based on the model. This process was repeated until every sample in the study data set had been left out once, and the function values generated were then used for AIC calculation. Finally, a case-control study was utilized for our study, and so a conditional logistic regression analysis, conditioned on the matching factors (i.e., gender, age, and smoking status), was performed in order to evaluate the association between the combination of amino acids obtained above and NSCLC. The discriminant score, which was defined as a logit of the conditional logistic regression function value, was constructed as a criterion. The degree of discriminancy of this score between NSCLC patients and controls was evaluated through the ROC curve. A distinct test data set, which had not been used in the model generation, was also used to confirm the stability of the obtained model, and to calculate the ROC\_AUC values for the discriminant scores.

#### Subgroup analysis

To assess the effects of cancer stage and histological type, both the study data set and the test data set was stratified according to the analysis parameters. To assess the effects of cancer stage and histological type on the discriminant scores of NSCLC patients, a subgroup analysis was performed using the ROC curve, in each data set. A two-sided *P* value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

#### Software

All statistical analyses were performed using MATLAB (The Mathworks, Natick, MA), LogXact (Cytel, Cambridge, MA), and GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA).

## Results

#### Characteristics of patients and control subjects

The study data set comprised 141 patients with NSCLC, and 423 age-matched, gender-matched, and smoking status-matched control subjects, whereas there were 162 patients and 3,917 controls in the test data set; a further 15 SCLC patients were also included (Table 1). Among the patients, 28% and 36% were non-smokers in the study and test data sets, respectively, whereas almost 50% of the control subjects were non-smokers (Table 1). There were no significant differences in body mass index (BMI) between the patients and the control subjects (Table 1). In both the study and test data sets ~50% of the patients were categorized as having stage I

disease, ~5% as stage II, ~25% as stage III and ~20% as stage IV (Table 1). The Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) score of most patients was 0 or 1; hence, the majority of the patients were asymptomatic or symptomatic but completely ambulatory (Table 1). The histological type was adenocarcinoma in almost 75% of the patients and squamous cell carcinoma in almost 25%, the other types present included large-cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, pleomorphic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma (Table 1).

#### Changes in amino-acid concentrations in NSCLC patients

In the study data set, the plasma concentration of His was significantly lower, and those of Ser, Pro, Gly, Ala, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, Orn, and Lys were significantly higher, in NSCLC patients than in controls (Table 2).

Amino acids in the human body undergo interdependent regulation; comparing single amino-acid concentrations between controls and patients might thus be insufficient to elucidate any changes in plasma amino-acid profiles associated with cancer development. Changes in the balance of the plasma amino acids in the study data set were therefore investigated using principal component analysis (PCA) in the current study. Five PCs with eigenvalues >1 were identified (Table 3). To evaluate their performance, the Mann-Whitney *U*-test was used to compare each PC score between the controls and NSCLC patients. Three of the PCs showed significant *p* values (< 0.001): PC1, PC3, and PC5 (Table 3). The contributing amino acids for the PCs that had a variance of >0.05 were then extracted; the results identified Ala, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, Trp, and Lys as contributing factors for PC1, Cit, His, Trp, Orn, and Arg as contributing factors for PC3, and Ser, Gly, Cit, His, and Arg as contributing factors for PC5 (Table 3). As a result, fifteen amino acids (Ser, Gly, Ala, Cit, Val, Met, Ile, Leu, Tyr, Phe, His, Trp, Orn, Lys, and Arg) were identified as whose profile in plasma were associated with NSCLC (Table 3).

#### Classifier for discriminating NSCLC patients

The results described so far suggested that it should be possible to improve the discrimination between cancer patients and normal controls by deriving multivariate functions, using the raw plasma amino-acid concentrations as explanatory variables, which would summarize the changes in metabolic status. Multiple logistic regression analyses by unconditional and conditional likelihood methods were therefore performed with variable selection and LOOCV cross-validation, using the study data set (as described in the Methods). The resulting conditional logistic regression model included six amino acids: Ala (*p* = 0.007), Val (*p* < 0.001), Ile (*p* < 0.001),

**Table 1 Characteristics of study participants**

|                |                                  | Study data set   |                | Test data set       |                   | SCLC         |
|----------------|----------------------------------|------------------|----------------|---------------------|-------------------|--------------|
|                |                                  | Controls         | Patients       | Controls            | Patients          | patients     |
| Number         | Total<br>(Male, Female, Unknown) | 423<br>(279,144) | 141<br>(93,48) | 3917<br>(2363,1554) | 162<br>(103,55,4) | 15<br>(15,0) |
| Age, y         | Mean (SD)                        | 61.1(8.7)        | 62.7(9.2)      | 52.6(10.8)          | 65.7(10.4)*       | 66.8(8.1)*   |
|                | Range                            | 32~82            | 34~83          | 23~88               | 34~83             | 50~76        |
| BMI            | Mean (SD)                        | 23.0(3.1)        | 22.6(2.8)      | 22.7(3.2)           | 22.8(3.1)         | 22.7(3.5)    |
|                | Range                            | 16.5~36.4        | 15.4~29.8      | 14.0~41.3           | 15.8~35.1         | 17.7~30.7    |
| Smoking status | Never                            | 126              | 42             | 2020                | 55                | 0            |
|                | Ex                               | 45               | 15             | 1304                | 25                | 5            |
|                | Current                          | 237              | 79             | 554                 | 81                | 10           |
|                | Unknown                          | 15               | 5              | 39                  | 1                 | 0            |
| Performance    | 0                                |                  | 95             |                     | 129               | 6            |
|                | 1                                |                  | 41             |                     | 31                | 5            |
|                | > 1                              |                  | 2              |                     | 0                 | 2            |
|                | Unknown                          |                  | 3              |                     | 2                 | 2            |
| Stage**        | I                                |                  | 69             |                     | 93                | 6            |
|                | II                               |                  | 8              |                     | 16                | 0            |
|                | III                              |                  | 39             |                     | 30                | 6            |
|                | IV                               |                  | 25             |                     | 12                | 3            |
|                | Unknown                          |                  | 0              |                     | 11                | 0            |
| Histology      | Adenocarcinoma                   |                  | 100            |                     | 123               |              |
|                | Squamous cell carcinoma          |                  | 36             |                     | 33                |              |
|                | Others                           |                  | 4              |                     | 5                 |              |
|                | Unknown                          |                  | 1              |                     | 1                 |              |

\* Significant at  $p < 0.001$  in t-test

\*\* In principle, stage indicates pathological stage (p-stage). In some advanced stage (III and IV) patients who had not undergone pathological examinations, clinical stage (c-stage) is indicated instead.

His ( $p = 0.035$ ), Trp ( $p = 0.027$ ) and Orn ( $p < 0.001$ ). The area under the curve (AUC) of the ROC for the discriminant score was 0.817 in the study data set (Figure 1).

Furthermore, to verify the robustness of the resulting model, a ROC curve was generated using the split test data set, which had not been used to construct the model. A ROC\_AUC of the ROC for the discriminant score was 0.812 in the test data set (Figure 1), again demonstrating that the obtained model performed well.

#### Subgroup analysis of the discriminant scores

From the point of view of cancer screening, attention might be paid to whether or not the obtained model also provides sufficient discriminating power to extract effectively patients with early-stage cancer and for all histological types. Thus, to investigate the consistency of the results based on the discriminant scores among different subpopulations defined by cancer stage and histological type, a subgroup analysis was performed using both study data set and the test data set. The discriminant scores of the SCLC patients were also calculated to

verify whether the obtained model could discriminate them from the controls.

Interestingly, it was suggested that the model could discriminate lung cancer patients regardless of cancer stage or histological type. Using the discriminant scores, the ROC\_AUCs were 0.796 (study data set) and 0.817 (test data set) for stage I patients, 0.906 (study data set) and 0.801 (test data set) for stage II patients, 0.823 (study data set) and 0.843 (test data set) for stage III patients, and 0.836 (study data set) and 0.713 (test data set) for stages IV patients (Figure 2A, B). The model would thus be expected to be effective in detecting early, as well as advanced, cancers. We also demonstrated that the model could detect both adenocarcinomas and other histological types of cancer equally well: the ROC\_AUCs were 0.795 (study data set) and 0.796 (test data set) for adenocarcinoma, and 0.860 (study data set) and 0.892 (test data set) for squamous cell carcinoma (Figure 2C, D). Furthermore, the distribution of the discriminant scores for SCLC patients was similar to that for NSCLC patients, with a ROC\_AUC of 0.877 (Figure 2D).

**Table 2 Plasma amino-acid concentration**

| Amino acid | Plasma concentration, $\mu\text{M}$ |      |                    |      | p value |
|------------|-------------------------------------|------|--------------------|------|---------|
|            | Patients (n = 141)                  |      | Controls (n = 423) |      |         |
|            | Mean                                | SD   | Mean               | SD   |         |
| Thr        | 115.6                               | 28.6 | 115.9              | 25.4 | 0.92    |
| Ser        | 117.1                               | 19.9 | 111.4              | 17.9 | 0.003   |
| Asn        | 45.1                                | 8.2  | 44.8               | 7.2  | 0.72    |
| Glu        | 46.7                                | 19.4 | 45.7               | 19.5 | 0.60    |
| Gln        | 580.5                               | 93.3 | 587.9              | 83.5 | 0.40    |
| Pro        | 168.0                               | 43.6 | 150.9              | 41.4 | < 0.001 |
| Gly        | 263.6                               | 63.2 | 237.0              | 57.3 | 0.000   |
| Ala        | 422.3                               | 97.4 | 383.7              | 88.9 | 0.000   |
| Cit        | 34.4                                | 10.6 | 33.2               | 8.3  | 0.20    |
| ABA        | 24.2                                | 8.4  | 23.2               | 6.9  | 0.20    |
| Val        | 244.8                               | 47.5 | 239.8              | 46.1 | 0.28    |
| Met        | 29.4                                | 6.1  | 28.0               | 5.2  | 0.013   |
| Ile        | 84.3                                | 22.1 | 69.7               | 17.5 | < 0.001 |
| Leu        | 131.8                               | 34.3 | 122.4              | 27.6 | 0.003   |
| Tyr        | 80.7                                | 15.6 | 75.8               | 15.5 | 0.001   |
| Phe        | 67.9                                | 12.2 | 63.9               | 11.2 | 0.001   |
| His        | 77.3                                | 15.0 | 80.8               | 10.7 | 0.010   |
| Trp        | 59.3                                | 12.0 | 59.8               | 10.9 | 0.67    |
| Orn        | 67.6                                | 19.7 | 54.4               | 12.3 | < 0.001 |
| Lys        | 211.5                               | 36.2 | 200.3              | 34.1 | 0.001   |
| Arg        | 101.3                               | 21.6 | 98.1               | 17.8 | 0.12    |

Study data set was used.

## Discussion

Lung cancer has been the leading cause of cancer death since 1998 and >60,000 patients have died since 2005 in Japan. The 5-year survival rate for patients undergoing surgery is only 61%, and an accurate screening method for lung cancer would be an important advance [20]. In Japan, chest X-rays and sputum cytology are used for screening lung cancer. Although chest X-rays are useful for detecting peripheral lung cancer, two-thirds of patients diagnosed in this way have associated metastases, and this method is not sufficient to detect the early stages of the disease [21]. In addition, highly skilled staffs are required to achieve sufficient accuracy. Sputum cytology might be useful for detecting upper respiratory-tract carcinoma, but this method has been reported to be inadequate for detecting peripheral lung cancer and lung cancer in asymptomatic non-smokers [21]. Recently, low-dose helical computed tomography (CT) was reported to be capable of detecting small, early lung cancers in high-risk populations; however, it is not known whether using this method would affect the mortality rate due to lung cancer or whether it would be cost-effective [22].

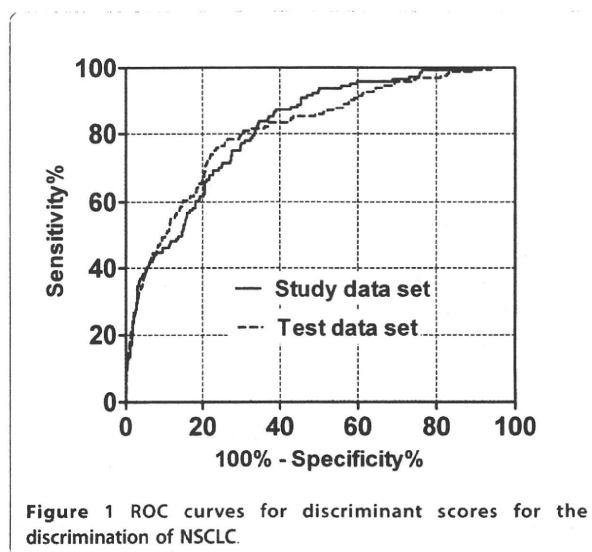
In comparison to those methods, the "AminoIndex" would be easier to use, as it involves a relatively simple plasma assay, imposes a lower physical burden on

**Table 3 PCA of plasma amino-acid profile of study data set**

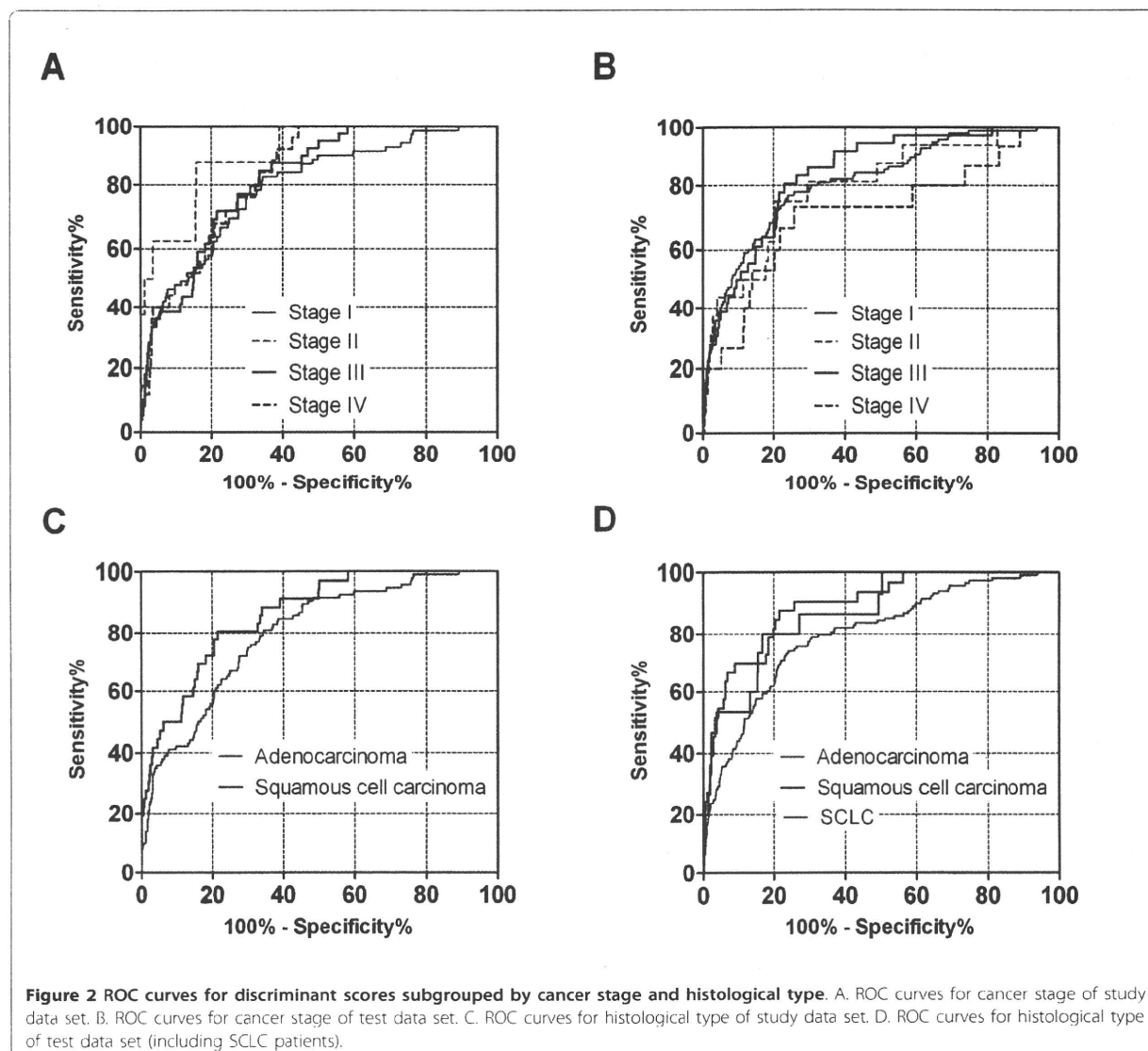
|            | PC1           | PC2           | PC3           | PC4           | PC5           |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Thr        | -0.204        | <b>0.266</b>  | -0.187        | 0.096         | -0.100        |
| Ser        | -0.123        | <b>0.400</b>  | -0.016        | <b>-0.240</b> | <b>-0.369</b> |
| Asn        | -0.211        | <b>0.296</b>  | -0.269        | -0.040        | -0.031        |
| Glu        | -0.146        | <b>-0.374</b> | 0.089         | 0.072         | -0.132        |
| Gln        | -0.128        | <b>0.290</b>  | -0.032        | 0.078         | 0.169         |
| Pro        | -0.211        | -0.064        | 0.153         | <b>0.490</b>  | -0.214        |
| Gly        | 0.021         | <b>0.384</b>  | 0.154         | 0.073         | <b>-0.435</b> |
| Ala        | <b>-0.240</b> | -0.057        | -0.136        | <b>0.295</b>  | -0.220        |
| Cit        | -0.138        | 0.214         | <b>0.379</b>  | 0.141         | <b>0.394</b>  |
| ABA        | -0.177        | -0.002        | -0.033        | <b>-0.396</b> | -0.212        |
| Val        | <b>-0.287</b> | -0.190        | 0.033         | -0.235        | -0.034        |
| Met        | <b>-0.309</b> | 0.095         | -0.101        | 0.052         | 0.060         |
| Ile        | <b>-0.294</b> | <b>-0.226</b> | 0.205         | -0.127        | -0.118        |
| Leu        | <b>-0.304</b> | <b>-0.228</b> | 0.054         | <b>-0.258</b> | -0.029        |
| Tyr        | <b>-0.269</b> | -0.089        | -0.005        | <b>0.353</b>  | -0.086        |
| Phe        | <b>-0.240</b> | -0.117        | -0.066        | 0.005         | 0.163         |
| His        | -0.188        | 0.088         | <b>-0.484</b> | -0.010        | <b>0.256</b>  |
| Trp        | <b>-0.231</b> | -0.109        | <b>-0.328</b> | 0.090         | 0.112         |
| Orn        | -0.219        | 0.104         | <b>0.427</b>  | 0.041         | -0.053        |
| Lys        | <b>-0.231</b> | 0.075         | 0.153         | <b>-0.367</b> | 0.107         |
| Arg        | -0.176        | <b>0.225</b>  | <b>0.256</b>  | 0.020         | <b>0.421</b>  |
| Eigenvalue | 5.897         | 2.346         | 1.369         | 1.214         | 1.167         |
| p value    | < 0.001       | 0.99          | < 0.001       | 0.23          | < 0.001       |

PCs that had eigenvalues of >1 are indicated. Bold numbers indicate the amino acids of those PCs extracted that had a variance of >0.05. The Mann-Whitney U-test p values for comparisons of each PC score between the controls and NSCLC patients are shown.

patients and does not require advanced technical skills to perform [12]. The current study demonstrated that plasma amino acid profiles were associated with NSCLC. The ROC\_AUCs were 0.817 for the study data



**Figure 1** ROC curves for discriminant scores for the discrimination of NSCLC.



set under the conditional logistic regression analysis conditioned on the matching factors (Figure 1). Okamoto et al. recently reported that plasma amino-acid profiles might be used to screen colorectal and breast cancer [23]. Despite the smaller sample size, they reported ROC\_AUCs of 0.860 (with study data) and 0.910 (with test data) for colorectal cancer patients, and 0.906 (with study data) and 0.865 (with test data) for breast cancer patients [23]. Our current study achieved similar discrimination power using data set with a larger sample size under controlling for potential confounders, thereby demonstrating the robustness of the model.

Many reports have shown that the metabolism, including that of amino acids, is notably altered in cancer cells [4,24-26], and that the plasma amino-acid

profiles are also changed [15,16,27-30]. Cascino et al. described significant increases in levels of Trp, Glu and Orn in lung cancer patients [15]. Proenza and colleagues also reported an increased level of Orn in patients with lung cancer [29]. Naini et al. reported reduced levels of plasma Arg in lung cancer patients [31].

Changes in the amino-acid balance and an increase in gluconeogenesis have been well documented, especially in cachectic patients with advanced cancer [32,33]. In the current study, the obtained model identified patients at all stages of lung cancer and without cachexia equally well, suggesting that the method did not rely on detecting metabolic abnormalities associated with malnutrition, which might be present in advanced cancer patients (Figure 2A, B). Hirayama et al. reported no

significant correlation between the levels of metabolites, including several amino acids, and the patients' tumour stage [24]. And it was also reported that amino acids were frequently identified compounds among whole metabolites in blood in relation to cancer [3,8]. The metabolism of specific amino acids is known to be associated with specific organs, such as muscle, liver or kidney, changes in the levels of amino acids are affected by their metabolism in, and excretion from, multiple organs of the body. Although it remains unclear how the metabolic changes occurring in tumour cells affect the systemic, plasma amino-acid profile, these results show that the metabolic changes caused by cancer development are at least partially responsible for the changes in plasma amino-acid profile seen even in lung cancer patients with early stage cancer. So, profiling the plasma free amino acids is similar to monitoring metabolic networks in multiple organs and it might better allow us to detect particular conditions in specific organs.

Since this study was designed as a case-control study, the obtained model could not be directly applied to further observation or prediction even though the robustness of the model was preliminarily demonstrated. Therefore model construction and validation using cohort with larger samples will be necessary to clarify its utility. Nonetheless, we believe that this screening technique could be a straightforward diagnostic method for the management of lung cancer.

## Conclusions

The current study demonstrated that the plasma amino-acid profile of NSCLC patients differed from that of healthy subjects. And we showed that the multivariate classifier might be effective for discriminating lung cancer patients. Although further prospective validation will be necessary in the future, this method might be an effective and convenient screening tool for lung cancer patients.

## Acknowledgements

We thank Dr. Jiro Okami, Dr. Kazuyuki Oda, Dr. Kiyonobu Ueno, Dr. Kazumi Nishino, Dr. Yuuki Akazawa and Dr. Junji Uchida for collecting the blood samples and background data on the patients. We thank Dr. Hiroshi Miyano, Mr. Kazutaka Shimbo, Mr. Hiroo Yoshida, Ms. Michiko Ainao and Ms. Mina Nakamura for amino-acid analyses. We thank Dr. Katsuhisa Horimoto, and Dr. Mitsuo Takahashi for help with the statistical analysis. We also thank Ms. Tomoko Kasakura for help with data collection.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan. <sup>2</sup>Institute for Innovation, Ajinomoto, CO., Inc., Kawasaki, Japan. <sup>3</sup>Department of Pulmonary Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan. <sup>4</sup>HI Department, Ajinomoto, CO., Inc., Tokyo, Japan. <sup>5</sup>Department of Biostatistics, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan. <sup>6</sup>Center for Multiphasic Health Testing & Services, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan.

## Authors' contributions

AI and HY designed this case control study. JM, MH, TN, MY, FI and KK coordinated the study and collected the background data on the subjects. HY also coordinated the study, and supervised the collection of control data. JM, TD, and AI provided data analysis and wrote the manuscript. JM, MH, AI, TN, HY, TD, MY, FI and KK provided final reviews and approval of the manuscript. All authors read and approved the final paper.

## Competing interests

We declare that we are participants in the "AminoIndex" research consortium organized by Ajinomoto, and that we have all seen and approved the final version of this manuscript. Akira Imaizumi and Hiroshi Yamamoto are employees of Ajinomoto. Masahiko Higashiyama, Fumio Imamura and Akira Imaizumi have applied for patents for plasma amino-acid profiling using multivariate analysis as a diagnostic procedure.

Received: 7 January 2010 Accepted: 22 December 2010

Published: 22 December 2010

## References

1. Chadeau-Hyam M, Ebbels TM, Brown JJ, Chan Q, Stamler J, Huang CC, Daviglus ML, Ueshima H, Zhao L, Holmes E, et al: **Metabolic profiling and the metabolome-wide association study: significance level for biomarker identification.** *J Proteome Res* 2010, **9(9)**:4620-4627.
2. Lee K, Hwang D, Yokoyama I, Stephanopoulos G, Stephanopoulos GN, Yarmush ML: **Identification of optimal classification functions for biological sample and state discrimination from metabolic profiling data.** *Bioinformatics* 2004, **20(6)**:959-969.
3. Urayama S, Zou W, Brooks K, Tolstikov V: **Comprehensive mass spectrometry based metabolic profiling of blood plasma reveals potent discriminatory classifiers of pancreatic cancer.** *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010, **24(5)**:613-620.
4. Rocha CM, Barros AS, Gil AM, Goodfellow BJ, Humpfer E, Sraoui M, Carreira JM, Melo JB, Bernardo J, Gomes A, et al: **Metabolic profiling of human lung cancer tissue by 1 H high resolution magic angle spinning (HRMAS) NMR spectroscopy.** *J Proteome Res* 2010, **9(1)**:319-332.
5. Pasikanti KK, Esuvaranathan K, Ho PC, Mahendran R, Kamaraj R, Wu QH, Chiong F, Chan FC: **Noninvasive urinary metabolomic diagnosis of human bladder cancer.** *J Proteome Res* 2010, **9(6)**:2988-2995.
6. Nolen B, Velikkhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A: **Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass.** *Gynecol Oncol* 2010, **117(3)**:440-445.
7. Kim Y, Koo I, Jung BH, Chung BC, Lee D: **Multivariate classification of urine metabolome profiles for breast cancer diagnosis.** *BMC Bioinformatics* 2010, **11(Suppl 2)**:S4.
8. Qiu Y, Cai G, Su M, Chen T, Zheng X, Xu Y, Ni Y, Zhao A, Xu LX, Cai S, et al: **Serum metabolite profiling of human colorectal cancer using GC-TOFMS and UPLC-QTOFMS.** *J Proteome Res* 2009, **8(10)**:4844-4850.
9. Couzin J: **Biomarkers. Metabolite in urine may point to high-risk prostate cancer.** *Science* 2009, **323(5916)**:865.
10. Abate-Shen C, Shen MM: **Diagnostics: The prostate-cancer metabolome.** *Nature* 2009, **457(7231)**:799-800.
11. Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A, James JH, Keane JM, Wesdorp RJ, Yoshimura N, Westman T: **The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy.** *Surgery* 1975, **78(3)**:276-290.
12. Kimura T, Noguchi Y, Shikata N, Takahashi M: **Plasma amino acid analysis for diagnosis and amino acid-based metabolic networks.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009, **12(1)**:49-53.
13. Noguchi Y, Zhang QW, Sugimoto T, Furuhashi Y, Sakai R, Mori M, Takahashi M, Kimura T: **Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use.** *Am J Clin Nutr* 2006, **83(2)**:513S-519S.
14. Zhang Q, Takahashi M, Noguchi Y, Sugimoto T, Kimura T, Okumura A, Ishikawa T, Kakumu S: **Plasma amino acid profiles applied for diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection.** *Hepatal Res* 2006, **34(3)**:170-177.
15. Cascino A, Muscarillo M, Cangiano C, Conversano L, Laviano A, Ariemma S, Meguid MM, Rossi Fanelli F: **Plasma amino acid imbalance in patients with lung and breast cancer.** *Anticancer Res* 1995, **15(2)**:507-510.



16. Kubota A, Meguid MM, Hitch DC: Amino acid profiles correlate diagnostically with organ site in three kinds of malignant tumors. *Cancer* 1992, **69**(9):2343-2348.
17. Shimbo K, Kubo S, Harada Y, Oonuki T, Yokokura T, Yoshida H, Amai M, Nakamura M, Kageyama N, Yamazaki J, et al: Automated precolumn derivatization system for analyzing physiological amino acids by liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2009, **24**(7):683-691.
18. Shimbo K, Oonuki T, Yahashi A, Hirayama K, Miyano H: Precolumn derivatization reagents for high-speed analysis of amines and amino acids in biological fluid using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009, **23**(10):1483-1492.
19. Shimbo K, Yahashi A, Hirayama K, Nakazawa M, Miyano H: Multifunctional and highly sensitive precolumn reagents for amino acids in liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2009, **81**(13):5172-5179.
20. Asamura H, Coya T, Koshiishi Y, Schara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Isechiya R, Shimokata K, Inoue H, et al: A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008, **3**(1):46-52.
21. Surnitani M, Takifuji N, Nanyo S, Imahashi Y, Kiyota H, Takeda K, Yamamoto R, Iada H: Clinical relevance of sputum cytology and chest X-ray in patients with suspected lung tumors. *Intern Med* 2008, **47**(13):1199-1205.
22. Jett JR: Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005, **11**(13 Pt 2):4988s-4992s.
23. Okamoto N, Miyagi Y, Chiba A, Akaike M, Shiozawa M, Imaizumi A, Yamamoto H, Ando I, Yamakado M, Iochikubo O: Diagnostic modeling with differences in plasma amino acid profiles between non-cachectic colorectal/breast cancer patients and healthy individuals. *Metabolic changes in patients with cancer lead to alterations in their amino acid balances. Thus, amino-acid profiles may be useful as biomarkers of cancers. This study was conducted to analyze amino-acid profiles in plasma by multivar* 2009, **1**(1):1-8.
24. Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, et al: Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009, **69**(11):4918-4925.
25. Rodriguez PC, Quiceno DG, Zabaleta J, Ortiz B, Zea AH, Piazzuelo MB, Delgado A, Correa P, Brayer J, Soromayor EM, et al: Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2004, **64**(16):5839-5849.
26. Yamaguchi K, Saito H, Oro S, Tatebe S, Ikeguchi M, Tsujitani S: Expression of inducible nitric oxide synthase is significantly correlated with expression of vascular endothelial growth factor and dendritic cell infiltration in patients with advanced gastric carcinoma. *Oncology* 2005, **68**(4-6):471-478.
27. Laviano A, Cascino A, Muscaritoli M, Fanfani F, Rossi Fanelli F: Tumor-induced changes in host metabolism: a possible role for free tryptophan as a marker of neoplastic disease. *Adv Exp Med Biol* 2003, **527**:363-366.
28. Norton JA, Gorschboth CM, Wesley RA, Burt ME, Brennan MF: Fasting plasma amino acid levels in cancer patients. *Cancer* 1985, **56**(5):1181-1186.
29. Proenza AM, Oliver J, Palou A, Roca P: Breast and lung cancer are associated with a decrease in blood cell amino acid content. *J Nutr Biochem* 2003, **14**(3):133-138.
30. Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Deutz NE: Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 2005, **81**(5):1142-1146.
31. Naini AB, Dickerson JW, Brown MM: Preoperative and postoperative levels of plasma protein and amino acid in esophageal and lung cancer patients. *Cancer* 1988, **62**(2):355-360.
32. Heber D, Byerly LO, Cnlebowksi RT: Metabolic abnormalities in the cancer patient. *Cancer* 1985, **55**(1 Suppl):225-229.
33. Kern KA, Norton JA: Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988, **12**(3):286-298.

#### Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/690/prepub>

doi:10.1186/1471-2407-10-690

Cite this article as: Maeda et al.: Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer: a case control study. *BMC Cancer* 2010 10:690.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## 肺がんCT検診認定制度に関する経緯と現況

肺がんCT検診認定機構代表理事 長尾啓一

### 1. 肺がんCT検診認定機構の設立

肺がんCT検診認定制度に関する議論は、日本CT検診学会が特定非営利活動法人(NPO法人)となった2006年から本格的に始まりました。当時、既に、診療放射線技師の方達の間ではCTスクリーナーを制度化しようという機運がありました。しかし、技師と医師の双方の質が上がってこそさらに上の認定施設まで進むことができる、と技師側、医師側両者で認識を一にすることができました。

そして、2007年には肺がんCT検診に関連する6学会(日本CT検診学会、日本医学放射線学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本放射線技術学会)から選出された検討委員によりCT検診認定制度合同検討会が組織され、さらに2009年4月、同検討会はNPO法人肺がんCT検診認定機構へと発展いたしました。

### 2. 認定業務

認定については、認定技師と認定医師でその方法を異にしています。認定技師については講習のみならず試験も課すことになり、認定医師については関連学会の専門医またはそれに相当する学会員に限定して講習受講を条件に認定することになりました。認定機構設立以降、296名の認定技師、749名の認定医師が誕生しています。

認定技師については第4回目の認定技師講習会・試験が8月28・29日の両日に兵庫県の武庫川女子大学が講習会試験会場として予定されています。これまでの3回はすべて東京の駒澤大学にて開催されてきましたが、受験希望者の要望に応えるべく今回は関西での開催となりました。

認定医師については、呼吸器外科専門医、放射線科専門医、日本CT検診学会7年以上会員を対象として各学会総会時に認定医師講習会を開催してきました。呼吸器学会専門医の方のための認定講習会につきましては、2011年4月の日本呼吸器学会学術講演会(東京フォーラム)終了後に開催の予定です。日本肺癌学会7年以上会員の方につきましては、現在調整中ですがまだ目途はたっておりません。

### 3. 認定更新

認定期間は5年としてあります。したがって、認定技師、認定医師は5年ごとに更新せねばなりません。そのための条件は認定技師用、認定医師用各々が肺がんCT検診認定機構のホームページ(<http://www.ct-kensin-nintei.jp/index.html>)に掲示してあります。

認定医師の更新のための必須単位として、肺がんCT検診認定機構が主催する「認定医師更新講習会の受講」があります。これにつきましては、これまで各学会総会時に開催してきました認定講習会と同様のスタイルでも予定されますが、来たる8月29日(日)には東京秋葉原にて、どの学会専門医等による認定医でも受講可能な認定医師講習会が予定されています。なお、この講習会は、新規に肺がんCT検診認定医師の申請をなさりたい方の講習会も兼ねておりますので<http://www.ct-kensin-nintei.jp/workshop/index.html>をご参照下さい。

また、日本CT検診学会に関しては、学会総会のみならず日本CT検診学会夏期セミナーも学会と同等の単位になりますのでお知りおき下さい。

その他：編集委員会依頼原稿

## 肺がん CT 検診認定制度の動向 — 検診に携わる放射線技師の認定について —

花井耕造<sup>1</sup>， 佐藤昌憲<sup>2</sup>， 跡田直利<sup>3</sup>， 黒木幹夫<sup>3</sup>， 五味志穂<sup>4</sup>， 田中龍蔵<sup>5</sup>，  
津田雪之<sup>6</sup>， 萩原 明<sup>6</sup>， 東村享治<sup>7</sup>， 松本 徹<sup>8</sup>， 村尾晃平<sup>9</sup>， 村松禎久<sup>10</sup>，  
山口 功<sup>7</sup>， 和田真一<sup>11</sup>， 長尾啓一<sup>12</sup>， 江口研二<sup>13</sup>， 土屋了介<sup>3</sup>， 森山紀之<sup>4</sup>

### 要旨：

肺がん死の低減を目標として精度の高い低線量肺がんCT検診(以下、CT検診)を実用的な検診手段として、幅広く普及させるためには新しい検診システムの構築が不可欠となる。この課題に対しCT検診認定制度合同検討会(現在、肺がんCT検診人認定機構として認可)において肺がんCT検診認定医と肺がんCT検診認定技師の両者の認定が行われている。後者の肺がんCT検診認定技師は第1回肺がんCT検診認定技師講習会、および認定試験が平成21年1月31日(土)、2月1日(日)、駒澤大学(東京)で開催された。応募者総数は全国469施設、595名であり、その中から107名が受講した。認定試験の合格者は103名(合格率96%)、合格者の成績は平均感度=95%、平均FP数=0.91個/1症例であった。今後、肺がんCT検診認定医との密な連携の下に、安全で精度の高いCT検診の普及に向けての行動が必要である。

キーワード：低線量CT、診療放射線技師、肺がん検診認定技師、認定講習会  
J Thorac CT Screen 2009;16:150-153

### 1. 講習会および認定試験の概要

第1回肺がんCT検診認定技師講習会および認定試験が1月31日(土)、2月1日(日)の2日間にわたり、駒澤大学(東京) 1-201教場※<sup>1</sup>で行われた。応募者総数は595名、469施設であり、選考基準に従い107名の受講者が選ばれた。日程は講義と認定試験に別れ、1日目は検診現場における被ばく線量の低減を根幹とした撮影法、装置の安全管理、そして肺の基本構造、肺癌および肺内病変に関する知識、実務に沿った検診CT画像における異常所見の検出が講義中

心に行われた。2日目に講義の一部と認定試験が行われた。認定試験は「筆記試験」と「異常所見検出試験」に別れ、筆記試験はCT検診に携わるために必要な基礎知識を、異常所見検出試験は検診CT画像に対する結節検出の能力を担保することを目的としている。認定試験における受講者の合格基準を下記に示す。

- 1) 真陽性率と擬陽性率の両者を考慮し、ROC曲線よりAz値<sup>2</sup>=0.90以上(FP: False Positive 3個まで)であること
  - 2) 筆記試験正解率が、60%以上であること
  - 3) 問題数を考慮し筆記試験と異常所見検出試験に重みを与え、両者の合計点数が80点以上であること
- 以上の3つの条件を全て満たす受講者を合格とした。

### 2. 筆記試験および異常所見検出試験の成績と結果

- a) 異常所見検出試験

- 1) 国立がんセンター東病院
- 2) 駒沢大学健康科学部
- 3) 国立がんセンター中央病院
- 3) 東京都予防医学協会
- 4) 国立がんセンターがん予防・検診研究センター
- 5) 京都大学病院
- 6) 神奈川県予防医学協会
- 7) 福井大学病院
- 8) 放射線医学総合研究所
- 9) 富士通(株)
- 10) 国立国際医療センター
- 11) 新潟大学医学部保健学科
- 12) 国立大学法人千葉大学総合安全衛生管理機構
- 13) 帝京大学医学部

異常所見検出試験は予めサーバー内に置かれた検診CT画像(60症例, 10mmスライス厚、ヘリカルピッチ=2.0, 20~30スライス/1症例、正常例を含む)に対して、各受講生が机上の端末PCよりアクセスし、症例を読み込み、そのCT画像に対して異常所見を拾い上げる方式<sup>3</sup>で行われた(図-1, 2参照)。異常所見検出試験の結果は、a) TP:0.75~1.00(平均0.95:1個の肺がん病変/1症例)。b) FP:0.07~6.450(平均0.962:事前に定めた肺がん病変以外の指摘数)。c) 感度100%の受講者は8人であった。異常所見検出試験に用いられた症例<sup>4</sup>は、5人の試験問題選択委員によりCT検診において認定技師が拾い上げるべき結節として、150症例の中から選ばれた。症例は、その難易度を5段階<sup>5</sup>に分け、これに正常例を加えた計60症例が試験問題として用いられた。また症例は存在位置と結節濃度、大きさに偏りのないよう選択された。異常所見検出試験の結果として、肺がんCT検診認定技師における結節検出能力の目標値とした5mm径以上の結節に対して95%の感度を担保することが出来た。この結果は検診現場における肺がんCT検診認定技師の異常所見の検出業務<sup>(1-3)</sup>の有用性を十分に議論できる数値と考える。b) 筆記試験結果はマークシート方式により20問/60分で行われた。平均得点は75.2±7.6点であった。今後は肺がんCT検診認定技師に必要なスキャン条件の構築、装置管理、被ばく管理技術<sup>(4-6)</sup>などの知識を問う基本内容についての設問が必要と考える。

### 3. 今後の課題

今後の課題の1つに認定技師の数の養成がある。a)受講生の数について。PCを用いた異常所見検出試験を今回の手法で、今回の会場で行う場合には100~150名の受講者が上限である。肺がんCT検診に受講者総数を2400名<sup>(7)</sup>と想定した場合に、それを満たす数を養成するには時間を要する結果となる。今後は、講習会と認定試験を分離して行うことで、講習会は全国開催とし、PCを用いた認定試験を1日の中で複数回に分けて行うことで、受

講者数の増加を図ることが必要と考える。b)肺がんCT検診認定技師存在を保証するエビデンス<sup>(8)</sup>を今後、引き続き行われなければならない。その他、講習会の有効性評価として、どのような講習会・トレーニングを受ければ間違いなく能力が担保できるか、そして、今後、認定試験をどのように行えば受講生の能力を継続的に客観的に評価できるかが課題となる。さらに講習会の全国開催を行いながらティーチングファイル、講習会テキストの充実と指導員の養成が必要である。

### 4. まとめ

CT検診を多くの国民がそのニーズに応じて、いつ、どこの施設でも、精度良く、安心して受けられる体制の構築が急がれる。このためには検診分野における人材確保が不可欠である。現在、医師側の認定は肺がんCT検診認定機構を構成する6学会において肺がんCT検診認定医講習会開催が行われている。今回の第1回肺がんCT検診認定技師講習会を通じて104名の肺がんCT検診認定技師が誕生した。検診に携わる医師と技師の両者の認定を通じて、検診の質を担保することで精度の高いCT検診を受けられる体制を構築して行かなければならない。

<sup>1</sup> 250名収容可能なPC教室。サーバー管理されたノートPCが各座席に設置されている。

<sup>2</sup> ROC曲線は横軸に偽陽性率を縦軸に真陽性率が表示される。その曲線下の面積をAz値、1.0に近いほど優れている

<sup>3</sup> 富士通(株)の協力により開発されたシステム。CT画像上の結節位置をクリックすると、その座標が読み込まれ、正解(真陽性)、不正解(偽陽性)が判定される。

<sup>4</sup> ALCA(東京から肺がんをなくす会)および日立健康管理センターより症例提供された150症例

<sup>5</sup> 今回の試験問題には難易度1(検出能容易)と5(検出能困難)を除いた2から4を用いた。結節の平均難度は3.1、平均径は15mmであった。

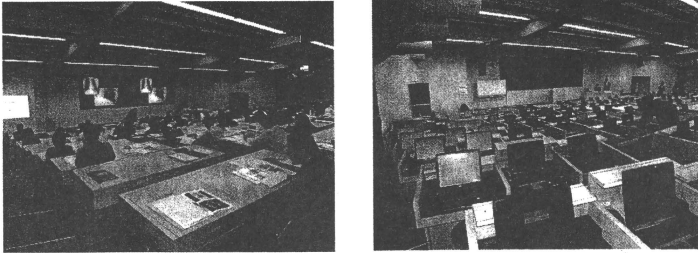


図-2 講習会講義風景と各席に設置されたノートPC

250人収容可能な教場における講習会風景(左)と各席に設置されたノート型PC(右)。講習会テキストと異常所見検出能訓練用DVDは事前に(50日前)受講者に送られ、十分な予習を行った上での講習会受講を受講生に求めた

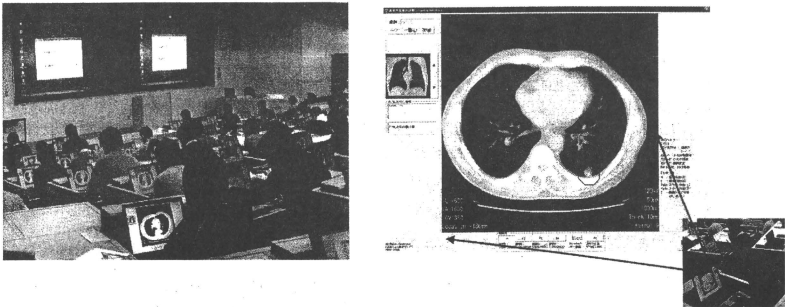


図-3 サーバー管理にあるPCを用いた異常所見の検出試験

60症例(正常例を含む、平均25スライス/1症例)のCT画像に対して、異常所見の検出試験が行なわれた(図)左。受講者は肺尖より肺底まで全ての画像を見ながら、その過程で異常所見(結節)が発見された場合に、その位置をマウスで指摘することでROIマークが表示される(図右)。120分の試験終了と同時に、受講者全員の検出データはサーバーに転送され各受講者の感度、特異度が算出される。

#### 参考文献

1. 松本満臣, 木村千明, 粟井一夫, 他. 委員会報告, スーパーテクノロジー認定制度に関する検討報告書, スーパーテクノロジー認定制度検討委員会編集. 日本放射線技術学会. 2004. (<http://www.jsrt.or.jp/6103-streport/izenbun.pdf>)

2. 松本徹, 古川章, 遠藤真広, 他. 医療技術者によるCT画像読影の潜在性の評価. 日本放射線技術学会, 第61巻6号, 791-799, 2005.
3. 五味志穂, 小原和史, 花井耕造, 他. 診療放射線技師による肺がんCT検診の1次読影(動画を用いた読影法の検討). 胸部CT検診, Vol. 12 No. 3 302-306, 2005.

4. 松本徹, 伊藤茂樹, 岡本英明, 高山俊之, 津田雪祐, 中村義正, 他. 肺がん検診用 MDCT 撮影マニュアル作成研究班報告. 日本放射線技術学会雑誌. 2006; 62 (3):361-375.
5. 松禎久, 秋山典子, 花井耕造. 螺旋状(ヘリカル)スキャンを用いた肺がん CT スクリーニング CT の医療被曝について. 日本放射線技術学会雑誌. 1996; 52 (1):1-8.
6. 五味志穂, 中村義正, 村松禎久. 肺がん CT 検診の現状. 日本放射線技術学会誌. 61 (6):874-880.
7. 五味志穂, 花井耕造, 村松禎久, 中村義正, 萩原芳宏, 山口 功, 他. 胸部 CT スクリーナーアンケート調査結果報告. 日本 CT 検診学会誌. 2006; 13 (2):181-184.
8. 柿沼龍太郎, 五味志穂, 鈴木雅裕, 小原和史, 花井耕造, 金子昌広, 他. 検診 CT 画像上の肺結節の存在診断: 5mm 再構成画像での医師と診療放射線技師の比較. 日本 CT 検診学会. 2007;14:69.

## 資料

## 肺がんCT 検診に関する実態調査報告

### 第2回肺がんCT 検診認定技師講習会における調査

五味志穂\*<sup>1</sup>、黒木幹夫\*<sup>2</sup>、花井耕造\*<sup>3</sup>、津田雪裕\*<sup>4</sup>、村松禎久\*<sup>5</sup>、山口 功\*<sup>6</sup>、村尾晃平\*<sup>7</sup>、長島千恵子\*<sup>2</sup>、和田真一\*<sup>8</sup>、松本 徹\*<sup>9</sup>、東村享治\*<sup>10</sup>、長尾啓一\*<sup>11</sup>、柿沼龍太郎\*<sup>1</sup>、森山紀之\*<sup>1</sup>

安全で精度の高い低線量肺がんCT検診を全国的に普及させるためNPO法人肺がんCT検診認定機構が設立され、肺がんCT検診認定技師講習会が行われている。精度良い低線量肺がんCT検診を行うためには、検診現場における撮影条件の現状を把握することが重要であり、第2回認定技師講習会で実地調査を行ったので報告する。調査結果より、低線量で肺がんCT検診を行っているのは30%程度であり、現状では、多くの施設で非低線量によるCT検診が行われている。また、肺がんCT検診認定医師がいる施設は30%に満たない状況であったが、認定医師と認定技師が対になって、さらなる低線量化を推進する必要があると考える。今回の実態調査により、CT検診の低線量の現状、一次チェックの現状などを明確にすることができた。さらに、認定技師講習会が低線量化に寄与しているか確認するため、認定取得後についても調査を進めることが必要である。

キーワード：肺がんCT検診、認定技師、低線量CT、認定講習会、実態調査

J Thorac CT Screen 2010;17:162-168

## はじめに

安全で精度の高い低線量肺がんCT検診を全国的に普及させることを目的として、特定非営利活動法人肺がんCT検診認定機構<sup>[1]</sup>が設立され、2009年1月より、「肺がんCT検診認定

技師<sup>[1~4]</sup>講習会(以下、認定技師講習会)」が開始された。現在までに3回の認定技師講習会が開催され、299名<sup>[4]</sup>が認定されている。精度良い低線量肺がんCT検診を行うためには、検診現場における撮影条件等の現状を把握することが重要である。そこで、第2回認定技師講習会において、肺がんCT検診の現状に関する調査を行ったので報告する。

## 対象・方法

2009年8月に行われた第2回認定技師講習会を受講した110名に対して、a. 施設内用や使用装置について、b. 読影環境や1次チェックについて、c. 肺がんCT検診の撮影条件等についてアンケート調査を行った。アンケートは、講習会事前にも郵送され、講習会当日に回収を行った。

\*<sup>1</sup> 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター  
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1  
E-mail: sgomi@ncc.go.jp

\*<sup>2</sup> 財団法人東京都予防医学協会

\*<sup>3</sup> 国立がん研究センター東病院

\*<sup>4</sup> 財団法人神奈川県予防医学協会

\*<sup>5</sup> 国立国際医療研究センター病院

\*<sup>6</sup> 大阪物療専門学校

\*<sup>7</sup> 富士通(株)

\*<sup>8</sup> 新潟大学

\*<sup>9</sup> 千葉県勤労者医療協会健生クリニック

\*<sup>10</sup> 京都大学医学部附属病院

\*<sup>11</sup> 千葉大学総合安全衛生管理機構

アンケート調査内容

a. 施設内容や使用装置について

- 1) 施設内容と検査数
- 2) 使用装置の詳細
- 3) 保守点検の有無

b. 読影環境や1次チェックについて

- 1) 読影システム（フィルム・モニター）
- 2) 肺がんCT検診認定医師の有無
- 3) 技師による1次チェックの有無
- 4) 1次チェック方法の詳細

c. 肺がんCT検診の撮影条件について

- 1) 管電圧
- 2) mAs値
- 3) 回転速度
- 4) 撮影スライス厚
- 5) 再構成スライス厚（読影用）
- 6) Pitch Factor
- 7) AECの有無

結果

a. 施設内容や使用装置について

1) 施設内容と検査数

施設内容を図1、検査数（人/年）を図2に示

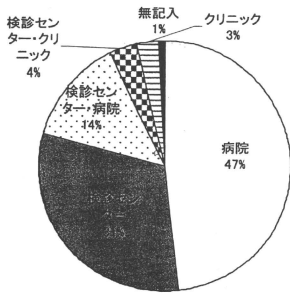


図1 施設内容

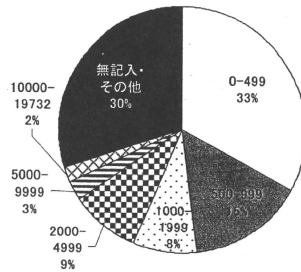


図2 検査数（人/年）

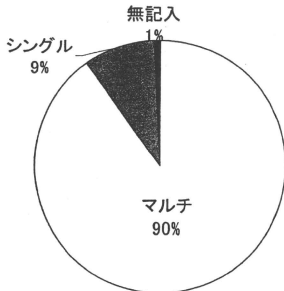


図3 シングル・マルチスライスCTの割合

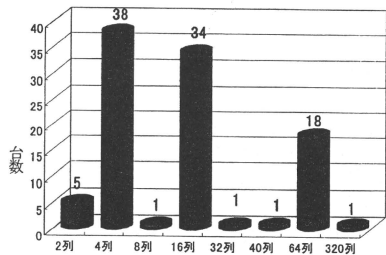


図4 マルチスライスCTの場合の列数



す。本アンケートの対象者の施設内容は、47%が病院であり、検査だけを専門に行っている施設より、病院で検査を行っている施設が多くみられた。そのため、図2の検査数(人/年)は、1,000人(人/日に換算すると5人)未満が48%を占め、検査数が少ないと考えられる。

2) 使用装置の詳細

シングルスライスCTとマルチスライスCTの割合を図3に示す。90%がマルチスライスCTであった。また、マルチスライスCTの場合の列数(複数回答)を図4に示す。4列が38台、16列が34台、64列が18台であり、4列、16列が

多くみられた。図5は装置の仕様年数である。5年以下が61%となり、多くが5年以下の新しい装置であった。

b. 読影環境や1次チェックについて

1) 読影システム(フィルム・モニター)

図8に読影システムを示す。87%がモニター読影であった。フィルムとモニター両方使用も含めると94%がモニター読影を行っている。

2) 肺がんCT検査認定医師の有無

図9に肺がんCT検査認定医師の有無を示す。有が28%、無65%であった。

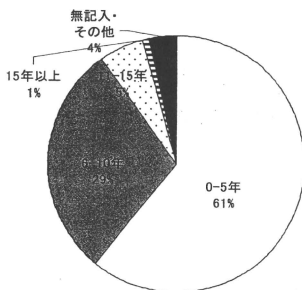


図5 装置の使用年数

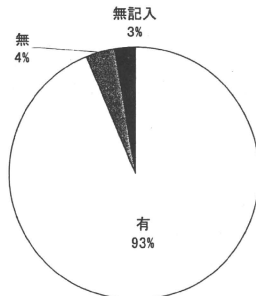


図6 保守点検の有無

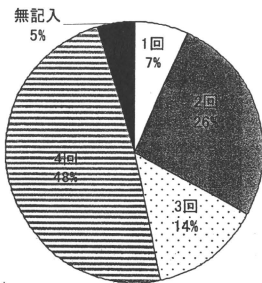


図7 保守点検の回数(回/年)

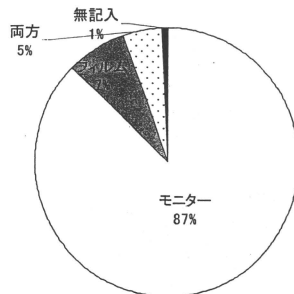


図8 読影システムについて

3) 技師による1次チェックの有無

図10に技師による1次チェックの有無を示す。技師による1次チェックを行っている施設は15%であった。

4) 1次チェック方法の詳細(原文通り記載)

以下に、1次チェック方法の内容を示す。

- 撮影時に医師の指示を待たずチェックした部位の追加thin-sliceCT撮影を行う。
- thin-slice再構成・高分解能CT撮影を行い、医師の読影に必ず立ち会う。
- thin-sliceが必要と思われる時に1, 2 mmの再構成画像を医師用サーバーへ送っている。
- 医師・技師それぞれ1次チェック、異常者のみ医師・技師2次チェック。
- 至急読影すべきと思われる症例のみ口頭で読影医に伝える。医師の指示を待たず、チェックした部位についてthin-slice再構成を行っている。
- 技師の判断で追加撮影を行い、口頭にて医師に報告。
- 画像チェック後必要と思われる箇所に技師の判断でthin-slice再構成画像を作成する。再構成画像の作成で技師のチェックを医師に伝えている。再構成以外で伝えたいことは口頭で伝える。

- 装置コンソールと読影モニターを使用して、全ての検査に対してチェックを行い、技師チェックが読影結果と相違がある場合、週1回の医師・技師読み合わせにてチェックを行う。
- 技師がCT画像を見た後、医師と技師であらためて画像を見て医師がHRCTなど実施。
- テーブルポジションとシェーマを記入し技師用レポートを作成。至急読影すべきと思われる症例は口頭連絡を行う。
- コンソールモニターで画像をチェックし、必要に応じてHRCT、MPR等作成。
- 医師の指示を待たずチェックした部位についてthin-slice再構成を行っている。
- 電子カルテで技師の1次読影欄に記入。至急読影すべきと思われる症例は読影医に連絡。

c. 検診の撮影条件について

1) 管電圧

管電圧を図11に示す。120 kVが76%と多く見られた。

2) mAs値

mAs値を図12に示す。25 mAs未満の低線量の施設は31%、25～50 mAs未満の少し高め

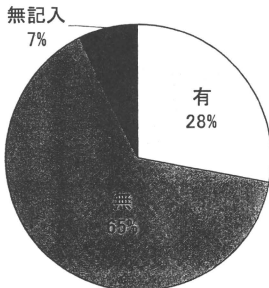


図9 肺がんCT検診認定医師の有無

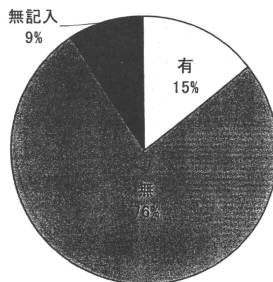


図10 技師による1次チェックの有無

線量は22%、50 mAs以上の非低線量は29%であった。

3) 回転時間 (sec/rot)

回転時間は0.5 sec/rotが25%と一番多く、次いで0.8、0.75、0.6 sec/rotであった。1 sec/rotは8%であった。

4) 撮影スライス厚

図14に撮影スライス厚を示す。2 mm未満の収集スライス厚は34%であり、検診においてもthin-sliceで撮影が行われている。

5) 再構成スライス厚 (読影用)

図15に読影用の再構成スライス厚を示す。5-7 mm 未満、2-5 mm 未満の順で多く見られた。2 mm 未満も5%あった。収集スライス厚で10 mm 以上は、4%であったが、再構成スライス厚では、10 mm 以上は16%見られた。thin-sliceで画像を収集しても、読影に用いる画像は、thick sliceである施設が多く見られた。

6) Pitch Factor

図16にpitch factorを示す。pitch factor 1.0未満のlow pitchは20%、1.0~1.6未満は45%、1.6

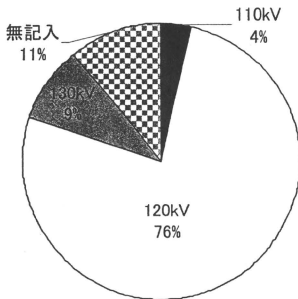


図11 管電圧

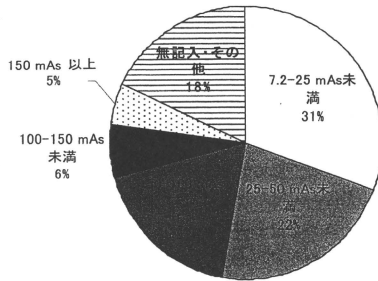


図12 mAs値

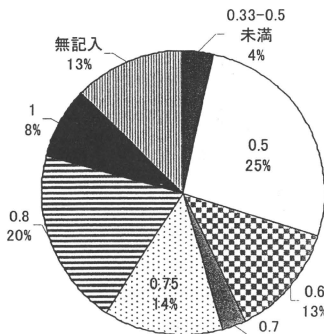


図13 回転時間 (sec/rot)

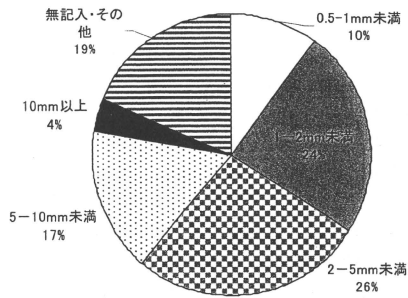


図14 撮影スライス厚

以上は8%であった。low pitchも多く見られた。

7) AECの有無

AEC使用の有無を図17に示す。半数近くがCT-AECを使用している。

考 察

本アンケート調査は、全国的に精度良い肺がんCT検診を普及させるため、撮影条件の現状の把握を行うことを目的とし、第2回肺がんCT検診認定技師講習会の受講生を対象に、講習会受講前に行われた。

使用装置については、90%がマルチスライスCTであり、4列、16列が多くみられた。2005年に行われた、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班(主任研究者：土屋了介)」の報告<sup>15)</sup>では、約半数(58%)をSDCTが占めていた。約4年で急激にMDCTが普及し、CT装置のマルチ化に伴い、撮影条件の選択肢も広がり、撮影条件の標準化はより難しくなっている。

科学的根拠に基づくがん検診の推進ページ<sup>16)</sup>では、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量CTは、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではないとされる。しかし、本調査の結果より、50 mAs以上の非低線量は29%となり、現状では非低線量でCT検診が行われている。これは、今回のアンケート対象施設では、検診のみを実施している施設より、診療業務と検診業務を同時に行っている施設が多く見られることも起因していると考えられ、臨床の撮影条件と検診の撮影条件に差をつけることが読影上難しい可能性が考えられる。肺がんCT検診認定医師がいる施設は30%に満たない状況であったが、認定医師と認定技師が対になって、さらなる低線量化を推進する必要があると考える。

さらに、AECを用いている施設が半数近く見

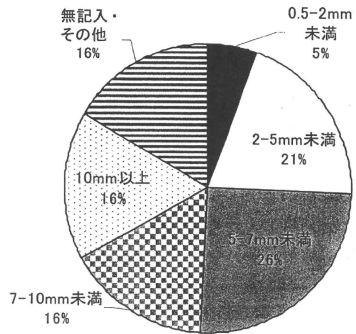


図15 読影用の再構成スライス厚

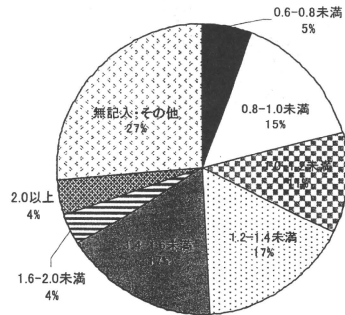


図16 Pitch Factor

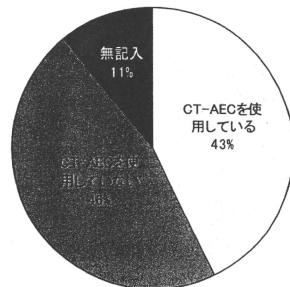


図17 CT-AECの使用状況