

低線量肺がん CT 検診が肺がん死亡率を低下させる

Low-dose CT screening reduces mortality due to lung cancer

粟井 和夫

Kazuo AWAI

広島大学大学院医系科学研究科放射線診断学

Diagnostic Radiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

I. はじめに

現在、肺がんの患者数は、すべてのがんのなかで乳がんとともに最多であり（11.6%）、肺がんによる死亡数もすべてのがんのなかで最多である（18.4%）。さらに、肺がんに対する種々の治療法が開発されているにもかかわらず5年生存率は35%前後であり最も予後の悪いがんの1つである。一方、遠隔転移がある肺がん患者の5年生存率は5%程度であるのに対して、病変が局所に限局している場合は90%であり、肺がんを早期に発見することは肺がんの死亡率を低下させるために非常に重要である。しかしながら、従来の胸部X線写真による検診では、サイズの小さな肺がんや早期の肺がんを検出することは難しく、世界的には胸部X線写真による検診を実施しているのは日本のみである。一方、CTは、被ばくや検査コストの問題はあるものの小さな肺がんも検出可能であり、このため低線量CTによる肺がん検診が期待されている。

II. 低線量CTによる肺がん検診の有効性

低線量CT検診の有効性に関する世界初の無作為化試験は、2011年に結果が発表された米国肺がんスクリーニング試験（National Lung Screening Test: NLST）である¹⁾。これは、米国の国立がん研究所（NCI）が主導して行ったもので、低線量CT検診による肺がん死亡の低下を示した初めての強力なエビデンスとなった。NLST試験では、55～75歳で喫煙指数600（本/年）以上の53,000人あまりが登録され、被検者は低線量CT群と胸部X線写真群の2群に無作為化された。低線量CT群、胸部X線写真群とも2002年から2004年に年1回の検査が3年実施され、2010年10月まで被験者の追跡調査が行われた。NLST試験においては、所見の陽性率は低線量CT群で24.2%、胸部X線写真群で6.9%であったが、いずれの群でも95%前後が疑陽性であった。人口10万人に対する発見肺がん数は、低線量CT群で645人、胸部X線写真群で572人であり、肺がん死亡率は研究開始から6年の時点で、低線量CT群の方が胸部X線写真群よりも20%低く、これは統計学的に有意であった。肺がんのステージについては、最も早期の1A期が低線量CT群は40%に対して、胸部X線写真群では20%であり、低線量CT検診にて早期肺がんを見つけやすいということも証明された。NLST試験に続き、2020年にオランダ・ベルギーで実施された男性の重喫煙者13,200人が参加した低線量CTの有効性に関する大規模試験（Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek: NELSON試験）の結果が発表され

doi: 10.24680/rnsj.090107

た²⁾。NELSON 試験においては、CT 検診群では初回 CT 検査後に 2 年・3 年・5.5 年で合計 4 回の CT が実施され、10 年の経過観察が行われたが、対照群には何も実施されなかった。NELSON 試験では、CT 検診群では、対照群と比較して肺がんによる死亡率が 24% 低下したことが明らかにされた。NLST 試験に加え、NELSON 試験でも低線量 CT 検診の有効性が証明されたことから、低線量 CT 検診で肺がん死亡率が低下することはかなり確からしくなったと言える。しかしながら、これらの結果は、重喫煙者に関する結果であり、非喫煙者に対しても低線量 CT 検診が有効であるかについては現時点では無作為化試験の結果は発表されておらず不明である。

III. 三次市での低線量 CT 肺がん検診の成績

次に、私の研究室が協力して実施している広島県三次市の低線量 CT 検診の試みを紹介する。これは、広島県地域保健対策協議会のプロジェクトとして計画されたものであり、2020 年度で 6 年目を迎えた事業である。三次市の低線量 CT 検診は、三次市・三次市立中央病院が主体となり、私どもの研究室が医学的・技術的支援を行い 2015 年から実施されている。三次市の CT 検診の実施にあたっては、以下の 4 つの方針がたてられた。1) 重喫煙者等の肺がん高リスク者を中心に検診を行う、2) CT 撮影の精度管理を十分に行い、1.5mSv 程度の低線量で CT 検診を実施する、3) 放射線診断専門医 2 人で二重読影を実施、さらに人工知能による読影を併用し見落としを防止する、4) 三次市および市立中央病院が協力し、精検対象者を確実に追跡調査する。三次市の低線量 CT では、まず検診対象年齢 50~74 歳に対して、肺がんリスクに関する問診票を送付し、リスクの有無により CT 検診の対象者を絞り込んだ。初年度は、低線量 CT 希望者のうち、高リスク患者を中心に 1,600 人あまりに受検票が送付され、実際の検診には毎年約 1,300 人程度の方が受検している。

三次市の低線量 CT 検診では、2015 年から 2019 年の 5 年間で、27 人の肺がん患者が発見され、そのうち 24 人は早期肺がん患者であった。現時点では、三次市の低線量 CT 検診は比較的良好な成績と考えられるが、今後、三次地区の肺がんによる死亡率が低下するかについては 10 年程度の経過観察することが必要と考えている。

IV. 低線量 CT 検診に伴う放射線被ばくによる発がんの可能性

低線量 CT に伴う放射線被ばくは 1.5~2.0mSv 程度で通常の CT 検査 (8~20mSv) と比較するとかなり低いが、毎年経年的に検診を受診した場合、直接閾値なし仮説から推定するとわずかながら発がんリスクを生じる可能性がある。また、CT 検診の適応がある 50~75 歳は、肺の放射線感受性が高い時期にあっている。したがって、CT 検診の放射線量は、診断能が保たれる範囲内でできるだけ低くすることが必要と考えられる。

生物学的観点から放射線被ばくを見ると、放射線を被ばくすると頻度は低いながらも細胞内の DNA の 2 本鎖切断を生じる。DNA の 2 本鎖が切断されると多くの場合は自己修復機能により修復されるが、ときに修復が不完全なことがあり、この場合は細胞死やがん化が生じる。DNA 損傷の検出法としては、生物学的応答解析と呼ばれる方法と細胞遺伝学的方法がある。前者の代表的な方法としては、 γ H2AX と呼ばれるタンパク質の一種を検出する方法があり、後者の代表的な方法としては、染色体異常の頻度をカウントする方法がある。ここでは、CT 検査の前後で、 γ H2AX の数や染色体異常の頻度がどのように変化するかを検討した我々の研究結果を紹介する。我々の心臓 CT (被ばく線量は 10~20mSv 程度) を受ける患者を対象とした検討では、1 回の CT 検査でも、CT 撮影後にはリンパ球中の γ H2AX は有意に増加したが、2~3 日後にはほぼ CT 検査前のレベルに戻っていた³⁾。これは、1 回の CT 検査でも DNA の 2 本鎖の切断が起こることを示しているが、数日以内には

ほとんどの切断が修復されることを意味している。また、肺がん検診に用いる低線量 CT(1.5mSv 前後) で同様に検討した結果では、1つの細胞あたりの γ H2AX foci 数は、CT 前が平均 0.90、CT 後が 0.95 で、有意な増加は見られなかった。1,000 細胞あたりの染色体異常頻度は、CT 前が平均 5.38、CT 後が 5.66 でこちらも有意差はなかった⁴⁾。この結果は、低線量 CT では DNA 損傷および修復異常は通常の方法の検出限界下であることを示しており、低線量 CT で肺がん検診を実施することは極めて妥当なことと思われた。しかしながら、DNA 損傷が実際に発がんに進展するかについては今後検討を要すると考えられる。

V. おわりに

低線量 CT 検診は、肺がんによる死亡を減少させる有力な手段になりうる。しかしながら、低線量 CT 検診の被ばくによる発がんなどについても今後は十分に検討してゆくことが必要であろう。

引用文献

- 1) National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England Journal of Medicine*. 2011, 365(5). 395–409.
- 2) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *The New England Journal of Medicine*. 2020, 382(6). 503–513.
- 3) Fukumoto W, Ishida M, Sakai C, et al. DNA damage in lymphocytes induced by cardiac CT and comparison with physical exposure parameters. *European Radiology*. 2017, 27(4). 1660–1666.
- 4) Sakane H, Ishida M, Shi L, et al. Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA. *Radiology*. 2020, 295(2). 439–445.