原 著

¹⁸F PETがん検診のリスク・ベネフィット解析村野剛志^{1, 2)}・飯沼 武³⁾・舘野之男³⁾・大崎洋充¹⁾・立石宇貴秀⁴⁾
寺内隆司¹⁾・加藤和明⁵⁾・井上登美夫²⁾論文受付
2008年 4 月 7 日論文受理
2008年 6 月 6 日

Code No. 631

- 1) 国立がんセンターがん予防・検診研究センター
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科放射線教室
- 3) 放射線医学総合研究所
- 4) 国立がんセンター中央病院放射線診断部
- 5) 高エネルギー加速器研究機構

緒 言

現在、がんの発見を目的に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG)を使用したpositron emission tomography (PET)検査が注目されている。¹⁸FDG PET検査は平成5年に高度先進医療として認定され、平成14年より部分的に健康保険適用へと進展した。現在、がんに関しては13部位の健康保険適用が認められている。がん検診は通常、健康集団を対象とするため、がんのようなほかの疾患と比較して罹患率が低い場合は多数の人にとっては検診の利益(ベネフィット)が少ないと予想される。そこで、受診者集団としての検診のベネフィットとリスクを評価し、効果を定量的に比較することが望まれる。

検診には放射線被曝、検査時の合併症、薬剤の副作用、病気発見を心配するストレス等さまざまなリスクが存在する。日本は唯一の原爆被爆国であること、Lancet誌に日本のがん全体の3.2%は放射線検査が原因であるという論文が掲載された¹⁾ことから、国民の放射線被曝に対するリスクへの関心が非常に高い。そこで、本研究では放射線被曝に関するリスクに注目した。

がん検診の放射線に関するリスク・ベネフィット解析は、Tateno, Iinumaらが行っており、マンモグラフィ検診、胃X線検診等に関する知見が得られている^{2~7)}。しかし、¹⁸FDG PET検診は他の検診と比して新しい検査であり、解析が行われていない。そこで、本研

Risk-benefit Analysis of ¹⁸FDG PET Cancer ScreeningTakeshi Murano,^{1, 2)} Takeshi Iinuma,³⁾ Yukio Tateno,³⁾ Hiromitsu Daisaki,¹⁾ Ukihide Tateishi,⁴⁾
Takashi Terauchi,¹⁾ Kazuaki Kato,⁵⁾ and Tomio Inoue²⁾

- 1) Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center
- 2) Department of Radiology, Yokohama City University, Graduate School of Medicine
- 3) National Institute of Radiological Sciences
- 4) Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital
- 5) High Energy Accelerator Research Organization

Received April 7, 2008; Revision accepted June 6, 2008; Code No. 631

Summary

The benefits of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) positron emission tomography (PET) cancer screening are expected to include a large population of examinees and are intended for a healthy group. Therefore, we attempted to determine the benefit/risk ratio, estimated risk of radiation exposure, and benefit of cancer detection. We used software that embodied the method of the International Commission on Radiological Protection (ICRP) to calculate the average duration of life of radiation exposure. We calculated the lifesaving person years of benefit to be obtained by ¹⁸FDG PET cancer screening detection. We also calculated the benefit/risk ratio using life-shortening and lifesaving person years. According to age, the benefit/risk ratio was more than 1 at 35-39 years old for males and 30-34 years old for females. ¹⁸FDG PET cancer screening also is effective for examinees older than this. A risk-benefit analysis of ¹⁸FDG-PET/computed tomography (CT) cancer screening will be necessary in the future.

Key words: risk, benefit, positron emission tomography (PET), cancer screening別刷資料請求先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター がん予防・検診研究センター検診開発研究部 村野剛志 宛

究は¹⁸FDG PET検診においてがん発見によるベネフィットと放射線被曝によるリスクを平均余命の伸縮の共通尺度で評価し、年齢・性別ごとのベネフィット・リスク比を試算することを目的とした。

1. 方 法

¹⁸FDG PETがん検診での放射線被曝による影響を本研究では平均余命の短縮で表した。平均余命の短縮算出には、国際放射線防護委員会(ICRP)のLinear Non-Threshold Model (LNT：直線閾値なし仮説)方式を具現化したソフトを使用した⁸⁾。年齢 u_0 で等価線量 D_H の被曝をしたときの平均余命の短縮 $Si(u_0)$ を求め、それを被曝したすべての臓器・組織について合算することにより平均余命の短縮 $S(u_0)$ を算出した。以下にその式を示した。

$$\left(\frac{dp}{du}\right)_{rad,i} = P \cdot W(u) \cdot Bi(u) \cdot r_{mi}(u) \cdot D_H / d \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$Si(u_0) = \int_{u_0+10}^{\infty} \left(\frac{dp}{du}\right)_{rad,i} \cdot T(u) du \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$S(u_0) = \sum_i Si(u_0) \quad \dots\dots\dots (3)$$

ただし、

$\left(\frac{dp}{du}\right)_{rad,i}$ ：放射線被曝によるある臓器・組織 i の年齢別過剰がん致死率(/10万人)

P ：年齢階級別受診者数(=10万人)

$W(u)$ ：ある年齢 u での生存率(/10万人)

$Bi(u)$ ：ある年齢 u でのある臓器・組織 i のがん死亡率(/10万人)

$r_{mi}(u)$ ：ある臓器・組織 i の年がん死亡の年齢別過剰相対リスク係数(/mSv)

D_H ：等価線量(mSv)

d ：線量・線量率効果係数(=2)

$T(u)$ ：ある年齢 u での平均余命(年)

$Si(u_0)$ ：被曝時年齢 u_0 のとき、ある臓器・組織 i のがんによる平均余命の短縮(年/10万人)

$P(u)$ は平成19年度完全生命表⁹⁾、 $Bi(u)$ はがんの統計¹⁰⁾、 $r_{mi}(u)$ はPierceらの報告¹¹⁾から取得した。投与された¹⁸FDGは全身に広がり、各臓器・組織に内部被曝をきたす。そこで、被曝によるリスクの評価は全身の各臓器・組織について行った。単位投与量当たりの各臓器・組織別の被曝線量はICRP Publication 80¹²⁾から得た。¹⁸FDGの投与量は施設によって違いがある。本研究ではデリバリーによる¹⁸FDGの使用を想定して男女ともに185MBq (5mCi)を投与した場合の

評価を行った。

一般に検診の有効性は、死亡率減少効果で表される。しかし、倫理的な問題等からその研究は行われていない。そこで、5年生存率の差で算出を行った。すなわち検診を受診した結果、早期にがんを発見、治療することによって検診を受診しなかった場合と比較して延びた寿命である。¹⁸FDG PET検診を受診してがんを発見し治療した場合の5年生存率を Ws 、検診を受診せずに医療機関を受診したのみでがんを発見し治療した場合の5年生存率を Wo としたとき、生存率の差($Ws-Wo$)がベネフィットとなる。ベネフィット算出はIinumaの方法³⁾より、以下の式を作成し、使用した。

$$N' = P \times D \times S \times (Ws - Wo) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$N = \sum N' \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$NT = N \times T \quad \dots\dots\dots (6)$$

ただし、

N' ：各臓器・組織ごとの救命率(/10万人)

P ：年齢階級別受診者数(=10万人)

D ：年齢階級別各臓器・組織ごとのがん罹患(/10万人)

S ：¹⁸FDG PET検査感度

Ws ：検診群の5年生存率(/10万人)

Wo ：外来群の5年生存率(/10万人)

N ：全がんの救命率(/10万人)

NT ：救命人年(年/10万人)

T ：平均余命(年)

¹⁸FDG PETがん検診は一度に全身の臓器・組織のがん検索ができるという利点があるが、その有効性は科学的に確かめられていない。そこで、ベネフィット算出に用いる¹⁸FDG PETがん検診対象臓器は全国調査に基づく検討を行ったMinamimotoらの報告¹³⁾から発見数の多い臓器(甲状腺、大腸、肺、前立腺、乳房、胃、リンパ、腎臓、子宮、肝臓、脾臓、卵巣、頭頸部)とした。 P は10万人とし、 D はがんの統計¹⁰⁾から得た。¹⁸FDG PETがん検診感度はMinamimotoらの報告¹³⁾から計算して使用した。 Wo は、がんの統計¹⁰⁾から得た。¹⁸FDG PETがん検診によって見つけたがんの5年生存率 Ws は求められていない。Minamimotoらの報告¹³⁾によると病期がII期までのがんが多く発見されている。そこで、猿木の報告¹⁴⁾から病期がII期の5年生存率を検診群の5年生存率とした。求められていない臓器については全部位のII期5年生存率を使用した。各年齢の平均余命は平成19年度完全生命表⁹⁾から取得した。

得られた平均余命の短縮 $Si(u_0)$ (リスク)と救命人

Table 1 Life expectancy, 2005 (years) .²⁾

Age	Male	Female
20-24	57.15	63.96
25-29	52.32	59.06
30-34	47.50	54.16
35-39	42.71	49.29
40-44	37.98	44.45
45-49	33.35	39.67
50-54	28.86	34.97
55-59	24.57	30.37
60-64	20.49	25.86
65-69	16.61	21.45
70-74	13.03	17.24
75-79	9.89	13.32
80-84	7.24	9.82
85-	5.15	6.95

Table 2 Lifetime Excess Relative Risk by Site (ERR/Sv) (Male) .⁴⁾

Age	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-
Head and neck	2.32	1.72	0	0	0	0
Oesophagus	2.53	0.34	0	0	0.12	0.12
Stomach	0	0.42	0.25	0.25	0.1	0.1
Colon	2.39	1.37	0.66	0.66	0.3	0.3
Rectum	0	0.14	0.08	0.08	0	0
Liver	0	1.38	0.92	0.92	0.03	0.03
Gall bladder	0	0	0	0	0	0
Pancreas	0	0.46	0	0	0.4	0.4
Lung	0	0.25	0.24	0.24	0.71	0.71
Skin	0	0.83	0.33	0.33	0.14	0.14
Prostate	0	0.87	0.5	0.5	0.24	0.24
Kidneys	0	2.29	0.86	0.86	0.36	0.36
Bladder	0	1.59	0	0	0.63	0.63
Brain	1.72	0.12	0	0	0	0
Thyroid	9.39	2.6	0	0	0	0
Leukemia	0.91	2.04	0.98	1.13	2.22	2.22
All	0.9	0.82	0.41	0.41	0.21	0.21

年 NT (ベネフィット)を次式に代入し、ベネフィット・リスク比(ω)を求めた。

$$\omega = \frac{NT}{Si(u_0)} \quad \dots\dots\dots (7)$$

本研究では ω の値を評価することによって、検診の有効性評価を行うこととした。

2. 結 果

各年齢の平均余命 T はTable 1に示した。年がん死亡に対する年齢別過剰相対リスク係数 $r_{mi}(u)$ を男性はTable 2, 女性はTable 3に示した。臓器によって放射線に対する影響に大きな差がある。年齢とともにリスクが小さくなる臓器や、逆に大きくなる臓器がある。

¹⁸F DG投与で最も被曝する膀胱は、年齢とともにリスクが小さくなるが、その傾向は他臓器よりも小さい。

各部位の被曝線量 D_H をTable 4に示した。¹⁸F DGは尿路で排泄されるため、膀胱、腎臓の等価線量が非常に大きくなっている。また、生理的集積をきたす脳の等価線量も大きくなっている。実効線量では約3.5mSvである。

¹⁸F DG PETがん検診群 W_S と外来群 W_O の5年生存率、¹⁸F DG PET検査感度 S をTable 5に示した。前立腺の5年生存率がI期からIII期まではほぼ100%であることから、検診群の5年生存率は1となっている。また、食道、頭頸部の¹⁸F DG PET検査感度が1と、非常に高い値となっている。そのほかの部位の感度に

Table 3 Lifetime Excess Relative Risk by Site (ERR/Sv) (Female).⁴⁾

Age	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-
Head and neck	1.38	0.43	0.56	0.56	0	0
Oesophagus	0	0	1.68	1.68	2.34	2.34
Stomach	2.19	1.09	0.62	0.62	0.15	0.15
Colon	1.35	0.62	0.49	0.49	0.89	0.89
Rectum	0	0.75	0.57	0.57	0.54	0.54
Liver	0	0	0	0	1.28	1.28
Gall bladder	0	0.95	0.06	0.06	0.38	0.38
Pancreas	21.74	0.93	0.37	0.37	0	0
Lung	0	2.27	1.97	1.97	1.9	1.9
Skin	15.7	2.89	1.44	1.44	0.23	0.23
Breast	3.21	2.61	1.24	1.24	0.59	0.59
Uterus	0	0.07	0	0	0	0
Ovaries	3.46	0.46	0.22	0.22	2.57	2.57
Kidneys	2.86	2.21	2.51	2.51	2.15	2.15
Bladder	0	0	2.47	2.47	2.88	2.88
Brain	0	2.03	0.3	0.3	0	0
Thyroid	9.47	3.12	0.42	0.42	0	0
Leukemia	0.6	2.02	1.37	1.91	2.3	2.3
All	2.66	1.53	0.7	0.7	0.59	0.59

Table 4 Exposure dose of ¹⁸FDG.⁵⁾

Organ	mGy/MBq	Absorbed dose (mGy) (185MBq)
Bladder	0.16	29.6
Brain	0.028	5.18
Breast	0.0086	1.591
Gall bladder	0.012	2.22
Stomach	0.011	2.035
Colon	0.013	2.405
Kidneys	0.021	3.885
Liver	0.011	2.035
Lungs	0.01	1.85
Oesophagus	0.011	2.035
Ovaries	0.015	2.775
Pancreas	0.012	2.22
Red marrow	0.011	2.035
Skin	0.008	1.48
Testes	0.012	2.22
Thyroid	0.01	1.85
Uterus	0.021	3.885
Effective dose (mSv)	0.019	3.515

Table 5 Five-year relative survival detected by screening and ¹⁸FDG PET sensitivity.

	screening (Ws)	All (Wo)	PET sensitivity ⁷⁾ (S)
Thyroid	0.81	0.63	0.88
Colon	0.91	0.73	0.90
Lung	0.46	0.35	0.80
Breast	0.91	0.86	0.92
Prostate	1	0.88	0.45
Stomach	0.75	0.65	0.27
Lymphoma	0.81	0.63	0.95
Kidneys	0.81	0.63	0.54
Oesophagus	0.38	0.38	1
Uterus	0.89	0.76	0.88
Ovaries	0.81	0.63	0.86
Pancreas	0.14	0.08	0.86
Head and neck	0.93	0.84	1
Remains	0.81	0.63	0.84
All	0.81	0.63	0.79

についても0.8以上と高い値であるが、生理的集積を起こしやすい胃や尿路(腎臓・膀胱・前立腺)の感度は低い。

¹⁸FDG PETがん検診における救命人年NT, 余命短縮Si(u₀), ベネフィット・リスク比ωはTable 6に示した。ベネフィット・リスク比が1を超える年齢層は男性35~39歳, 女性30~34歳である。

3. 考 察

ベネフィット・リスク比ωについて、ω≥1の場合は、ベネフィットがリスクを上回っているため、検診の手法は有効であることを示している。一方、ω<1の場合は、リスクがベネフィットを上回っているため、検診の手法は有効ではないことを示している。

¹⁸FDG PETがん検診におけるリスク・ベネフィット解析において、ω≥1となる年齢は男性35~39歳, 女

Table 6 Lives saved, lifetime loss, and benefit/risk ratio by age group and sex.

age	Male			Female		
	Life saves*	Life time loss*	Benefit/risk	Life saves*	Life time loss*	Benefit/risk
20-24	31.53	130.68	0.24	113.87	315.38	0.36
25-29	38.46	130.68	0.29	225.65	315.38	0.72
30-34	86.71	129.44	0.67	490.75	311.42	1.58
35-39	142.41	129.44	1.10	641.31	311.42	2.06
40-44	274.43	170.23	1.61	768.85	355.31	2.16
45-49	446.71	170.23	2.62	970.92	355.31	2.73
50-54	765.96	151.48	5.06	1115.13	319.26	3.49
55-59	999.92	151.48	6.60	1097.93	319.26	3.44
60-64	1365.69	116.59	11.71	1173.99	254.82	4.61
65-69	1702.32	116.59	14.60	1215.76	254.82	4.77
70-74	1951.96	62.86	31.05	1217.50	159.66	7.63
75-79	1848.90	62.86	29.41	1117.65	159.66	7.00
80-84	1304.58	14.25	91.54	868.11	41.08	21.13
85-	1049.93	14.25	73.67	745.33	41.08	18.14

*year/100000 population

性30～34歳であった。これよりも高い年齢の受診者の検診が有効である可能性がある。一般にがん罹患率は女性の方が低いため、ベネフィット・リスク比が1を超える年齢は男性よりも上になると予想していた。しかし、若年層の罹患率が高い乳がん、子宮がんの感度が高いことから若い年齢で1を超えたと考える。

ω の値は年齢が高くなるほど大きくなっている。これは年齢とともにリスクよりもベネフィットの方が大きくなっていると考ええる。また、女性よりも男性の方が ω は大きくなっており、特に50歳以降では顕著である。これらより、50歳以降の男性はより積極的に¹⁸F DG PETがん検診を受診することが有効である可能性がある。

¹⁸F DG PETがん検診の有効性評価には死亡率減少効果を見出す必要がある。しかし、その作業には膨大な費用と時間、倫理的問題が生じる。そのため、有効性評価のための科学的根拠にはならないが、検診成績を述べる際に感度、特異度をしばしば用いる。感度とは、悪性病変を「陽性」と正しく判定する確率であり、特異度とは、¹⁸F DG PETがん検診が良性病変を「陰性」と正しく判定する確率である。特異度が低いことは最終的に要精検率を増加させ、費用と検査による合併症等の副作用の増加から検診にはマイナスの影響、すなわちリスクを及ぼす。しかし、病変の検出には関与せず、本研究で行っている放射線被曝に関するリスク・ベネフィット解析には影響を与えないため、ベネフィットを算出する際に感度を用いたが、リスク算出には特異度を使用しなかった。

「FDG-PETがん検診ガイドライン2007」(<http://www.jsnm.org/guideline/20080211>)によると、¹⁸F DGの投与量は基本的には体重によって変化させることを規定している(3.7MBq/kg)。しかし、PET装置の検出器や収集方法、画像再構成法の違いにより施設によって185～370MBqまで幅がある¹⁵⁾。投与量によってベネフィット・リスク比が変化することになるが、本研究では、デリバリーによる¹⁸F DGの使用を想定して185MBq投与時のリスク・ベネフィット評価を行った。個別のケースとしては、年齢、性、体重の違いを考慮した最適投与量を求めることが原理的に可能である。しかし、それには膨大なデータ解析が必要となる。そこで、比較的影響の大きい年齢別推奨投与量を算定することが望ましく、これは今後の研究課題としたい。

現在ではPET検査と同時にcomputed tomography (CT)の撮影を行い、それらの画像を重ね合わせて診断を行う¹⁸F DG-PET/CT検査が主流となっている。そのため、検診の感度が上昇すると予想されるが、CT検査に伴う放射線被曝が増加する。今後¹⁸F DG-PET/CT検査によるリスク・ベネフィット解析が必要である。

本研究では、ベネフィット評価の対象臓器を実態調査に基づいた発見数の多い臓器としたが、¹⁸F DG PETがん検診における有効な臓器・組織については現在研究中であり、その結果が待たれるところである。また、¹⁸F DG PETがん検診でがんを見つけた場合の5年生存率も求める必要がある。これらが求められれば、より定量的な評価を行うことができると考

える。

4. 結 論

^{18}F FDG-PETがん検診の放射線被曝によるリスクと、がん発見によるベネフィットを平均余命の伸縮で表し、ベネフィット・リスク比を算出した。その結果

男性35～39歳、女性30～34歳で1を超え、それ以降の年齢で ^{18}F FDG PETがん検診の有効性が示唆された。

謝 辞

本研究は、財団法人がん研究振興財団の援助によるものである。

参考文献

- 1) Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363(9406): 345-351.
- 2) 飯沼 武. ラセンCTによる肺癌検診のリスク利益と費用効果分析. *癌の臨床* 1999; 45(10): 1097-1104.
- 3) 飯沼 武. 癌の集団検診と放射線. *日本医師会雑誌* 2000; 124(3): 361-366.
- 4) Iinuma T, Tateno Y, Hashizume T, et al. Benefit-risk analysis for mass screening of stomach cancer in Japan 1. Life-saving vs. loss of life. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1977; 37(12): 1109-1121.
- 5) Iinuma T, Tateno Y, Hashizume T. Quantitative evaluation of risks for individuals in diagnostic radiology. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1980; 40(5): 476-484.
- 6) Iinuma T, Tateno Y. Reevaluation of benefit and risk of mass screening for stomach cancer—comparison between X-ray diagnosis and endoscopy as the screening test. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1990; 50(5): 527-532.
- 7) Iinuma T, Tateno Y, Matsumoto T, et al. Preliminary specification of X-ray CT for lung cancer screening (LSCT) and its evaluation on risk-cost-effectiveness. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1992; 52(2): 182-190.
- 8) 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP PUBLICATION 60. The International Commission on Radiological Protection, 1991.
- 9) The 20th Life Tables For Japan 2005. Statistics and Information Department Minister's Secretariat Ministry of Health, 2007.
- 10) CANCER STATISTICS IN JAPAN 2007. The Editorial of the Cancer Statistics in Japan, 2007.
- 11) Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part 1. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996; 146(1): 1-27.
- 12) Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. ICRP PUBLICATION 80. The International Commission on Radiological Protection (PERGAMON), 1998.
- 13) Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al. Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med* 2007; 21(9): 481-498.
- 14) 猿木信裕. 16-2地域がん専門診療施設のソフト面の整備拡充に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による平成17年度研究報告書, 2006: 21-34.
- 15) Sasaki M. Clinical usefulness of FDG-PET in oncology. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2001; 61(8): 414-420.

図表の説明

Table 1 各年齢の平均余命(2005年)²⁾

Table 2 年がん死亡に対する年齢別過剰相対リスク係数(ERR/Sv)(男)⁴⁾

Table 3 年がん死亡に対する年齢別過剰相対リスク係数(ERR/Sv)(女)⁴⁾

Table 4 ^{18}F FDGの被曝線量⁵⁾

Table 5 ^{18}F FDG PETがん検診群と外来群の5年生存率(%)と ^{18}F FDG PET検査感度

Table 6 ^{18}F FDG PETがん検診の救命人年, 余命短縮, ベネフィット・リスク比