

令和元年6月24日現在

機関番号：27501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09934

研究課題名(和文) 小児CT診断の検査理由分析による白血病・脳腫瘍罹患率の放射線リスクの逆因果分析

研究課題名(英文) Analysis of medical reasons on reverse causation of leukemia and brain tumor following CT examination in children

研究代表者

甲斐 倫明(Kai, Michiaki)

大分県立看護科学大学・看護学部・教授

研究者番号：10185697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：小児CT検査の8.5%が3回以上の継続診療に利用されていて、0.8%を占める10回以上の頻回検査では年齢による違いは認められず、主たる検査の理由が水頭症であった。腫瘍や水頭症は検査間隔も外傷に比べて長く、年齢を超えて長期のフォローアップ診療にCT検査が利用されていることを明らかにした。外傷は、偶発的な事象によって生じた疾患であり、検査を受けるケースが少ない現状からすると、検査件数が必然的に多くなる水頭症や腫瘍と異なって、逆因果となる可能性が低いと考えることができる。この点からも、外傷に注目した被ばく線量と脳腫瘍との関係を調べることで逆因果の問題を避けることができることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療におけるCT診断の利用は不可欠な技術である。しかし、他の放射線診断と比較して高い線量をもたらすために、近年CT診断に伴う放射線被ばくの健康リスクに対して国際的な関心が増大している。2012年のPearceらの研究結果は放射線被ばくが原因でリスクが増大したのか、それとも先天的なリスクをもつ小児にCT検査が多いのかという逆因果の関係にあるのかは明らかではないため国際的な争点となっている。本研究の結果は、逆因果の可能性をCT検査の理由を調査検討するだけでなく、小児CT検査回数が多いことは正当化されるのかを考えるためにも、小児CT検査回数がなぜ頻回となるのかを明らかにしたものである。

研究成果の概要(英文)：Recent studies suggest a causal link of childhood leukemia and brain tumor with repeated computed tomography (CT) scans. The reasons why frequent CT scans are taken in a specific child also remain unclear. A long-term follow-up retrospective study was conducted at a single institution. The medical reasons were classified for the examination of children under 16 years of age who underwent more than three CT scans into trauma, tumor, inflammation, and others. The frequencies of patients by reason were 23.3% for trauma, 5.3% for hydrocephalus, and 2.3% for appendicitis. The frequencies of trauma and inflammation decreased rapidly with an increasing number of CT scans. Hydrocephalus brought high frequency more than ten scans. The main medical reasons for frequent CT scans in children were trauma and hydrocephalus. Multiple follow-up CT scans in children with hydrocephalus would be traded off against the resultant increase in brain tumor risk associated with CT exposure.

研究分野：放射線防護、放射線リスク

キーワード：CT検査 放射線 線量 脳腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1) 医療における CT 診断の利用は不可欠な技術である。しかし、他の放射線診断と比較して高い線量をもたらすために、近年 CT 診断に伴う放射線被ばくの健康リスクに国際的な関心が増大している。2012 年の Lancet に報告された Pearce らの論文は低線量での白血病および脳腫瘍のリスク増加を統計的に検出したことで注目されている。この結果は、放射線被ばくが原因でリスクが増大したのか、それともリスクをもつ小児に CT 検査が多いという逆因果の関係にあることを意味するのかわかりではない。なぜなら、小児 CT 検査回数が多くなることは検査を正当化する臨床上的理由があるからであり、その背景にがんリスク増加と関連する要因の存在の可能性が疑われるからである。また、逆因果の可能性が明確でなかったとしても、小児 CT 検査回数が多くなることは正当化されるのかを考えるためにも、小児 CT 検査回数がなぜ頻回となるのかを検査理由を調査することによって明らかにすることが必要である。

(2) 我が国の CT 検査の実態は明確ではない。そこで、我々は全国調査とモデル解析によって、我が国における CT 検査件数は 2,000 万件を超えていて、人口千人あたりで比較すると、米国が 207 件、日本が 166 件であることを明らかにしてきた。CT はコンピュータを駆使した画像技術進歩によって適用範囲を拡大し医療の進展に大きく貢献してきた。このため、CT 検査のリスク評価は国際的にも関心事が高く、様々な報告が行われてきた。これらのほとんどが線量推定と検査件数を推定し、その結果を用いてがん生涯リスクを計算したものであり、疫学的にリスクを検出したという報告ではなかった。しかし、2012 年に Lancet に報告された論文は、CT 検査を受けた患者の白血病と脳腫瘍の罹患率が線量と共に増加傾向にあり、CT 検査からの低線量放射線のリスクの有意な増加を検出した報告として注目された。このような研究の基礎には CT 線量の再構築が必要であり、任意の照射範囲での臓器線量を推定が可能な WAZA-ARI を我々は開発してきた。しかし、疫学調査は、集団サイズを大きくする必要があるため、検査回数から推定される臓器線量とその小児の白血病あるいは脳腫瘍罹患率との関係を定量的に捉える研究は行われているが、検査理由の背後にある放射線以外のリスク因子には焦点が当てられていない。

2. 研究の目的

本研究では、我が国における CT 検査データを後ろ向きに調査し、検査頻度の背後にある検査理由との関係を明らかにすることで、逆因果の可能性を検証することを目的とする。従来の放射線モデルは、CT 検査が多いことは被ばく線量の増加につながり、その結果として放射線によるがんリスクが増加するという仮説である。これに対する対立仮説として、CT 検査の頻度が多い小児の検査理由の背後に何らかのリスク要因があり、結果として CT 検査が増加しているという小児がんリスクモデルを検証する。我が国における我々の予備的な調査では、CT 検査回数が多い小児は少なくない。検査回数の多い小児と検査回数の少ない小児の検査理由に違いがあるのか、あるとすればその検査理由は何かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、CT 検査を受ける理由を調査するために、患者情報、検査日時、検査理由が存在する放射線検査所見システムを利用した。対象施設は、A 病院とし、調査期間は、2002 年 4 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日のデータを取得し、調査対象年齢は 15 歳以下とした。取得した情報は、患者 ID、年齢、性別、生年月日、診療科、検査日時、検査部位、検査依頼情報、の 8 項目とした。なお、得られた情報において、記載なしや意味不明な場合は該当項目を除外した。まず、A 病院の偏りなどを検証するために、病床数が同程度の B 病院の 6 ヶ月間のデータ (2012 年 6 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日) と比較し傾向を確認した。

(2) 3 回以上の CT 検査を受けていた小児の検査理由と診断結果を調査し、それぞれの検査理由について独立性があるのかなど、検査理由のカテゴリごとのデータを解析した。検査理由のカテゴリは、外傷、腫瘍、炎症、その他の 4 種類に分類した。

(3) 検査間隔に注目し、検査回数と検査間隔の関係を調べた。検査間隔の分布を指数分布モデル、ガンマ分布モデルとして比較分析した。

4. 研究成果

(1) 施設の違い

検査部位の内訳は、A 病院、B 病院ともに、頭部が一番多く約 60% を占めており (A:58.0%, B:63.4%)、続いて胸部-腹部が 24.0%(A)、30.7%(B)、腹部については、A 病院が 14.9%、B 病院が 2.9% と差を認めた。両病院とも小児の大部分が 0-2 歳であった。検査数は、A 病院が 817 件 (病床数あたり 1.58 件、NICU 数+GCU 数あたり 24.7 件)、B 病院が 1,114 件 (病床数あたり 1.23 件、NICU 数+GCU 数あたり 61.9 件) であった。検査頻度が 3 回以上 CT 検査を受けている小児を対象として調査した。3 回以上検査を受けている小児は、A 病院で 25 名 (病床数あたり 0.048 件、NICU 数+GCU 数あたり 0.76 件)、B 病院で 28 名 (病床数あたり 0.031 件、NICU 数+GCU 数あたり 1.55 件) であった。病床数あたりの検査件数は概ね同様な傾向を示した。A 病院と B 病院の検査回数の患者分布を示した図 1 から、1 回のみの検査を受けた小児が A 病院は 85%、B 病

院は90%、2回の検査を受けた小児が9.1%(A)、7.2%(B)、3回以上の検査を受けた小児が6.2%(A)、2.8%(B)であった。

(2) 検査理由による分析

A病院の12.75年における検査理由のトップは、外傷で小児患者の23.3%を占めた。水頭症が5.3%、虫垂炎が2.3%であった。検査開始年齢による検査件数は年齢と共に有意な減少傾向を示した。その傾向は外傷とその他の検査カテゴリーでも認められたが、腫瘍や炎症においては有意な違いが認められなかった。図2に示すように、CT検査回数は6回以上で急激に少なくなるが、検査カテゴリー別に見ると、腫瘍とその他(水頭症が含まれる)を理由とする検査回数となる患者は幅広く分布していた。検査回数が増える理由は、個々の検査理由が無関係ではなく、ある疾患の疑いや経過観察などの継続的診療によるものであることが明らかとなった。検査頻度の多い外傷に注目すると、図3に示す通り、検査回数が6回以上と多くなるとその頻度は少なくなるが、年齢と共に減少することなく、6回以上となる患者の頻度は幅広い年齢において同様であった。

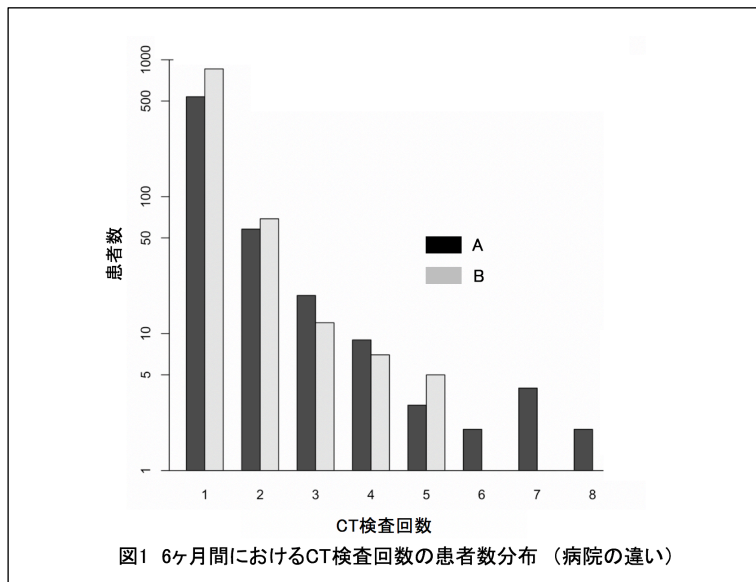


図1 6ヶ月間におけるCT検査回数の患者数分布 (病院の違い)

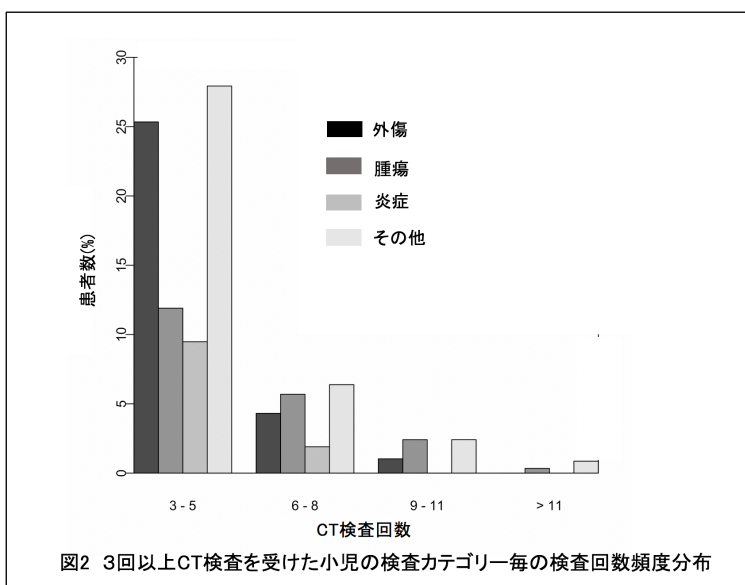


図2 3回以上CT検査を受けた小児の検査カテゴリー毎の検査回数頻度分布

(3) 検査間隔

検査間隔を調べた結果、検査間隔は指数分布よりもガンマ分布に近い傾向にあり、複数回の事象が起きるまでの待ち時間分布に近かった。平均検査間隔は、検査回数が増すごとに短くなっていることが示され、短期間に多くの検査が繰り返されるために、検査回数が多くなっていると考えられる。外傷と腫瘍における検査回数ごとの平均検査間隔を、ガンマ分布モデル(図4)を用いて検査間隔の頻度確率分布を推定した結果、外傷の平均検査間隔の推定値は0.66年(標準誤差1.53年)と推定された。79%が0.5年以内であった。これ

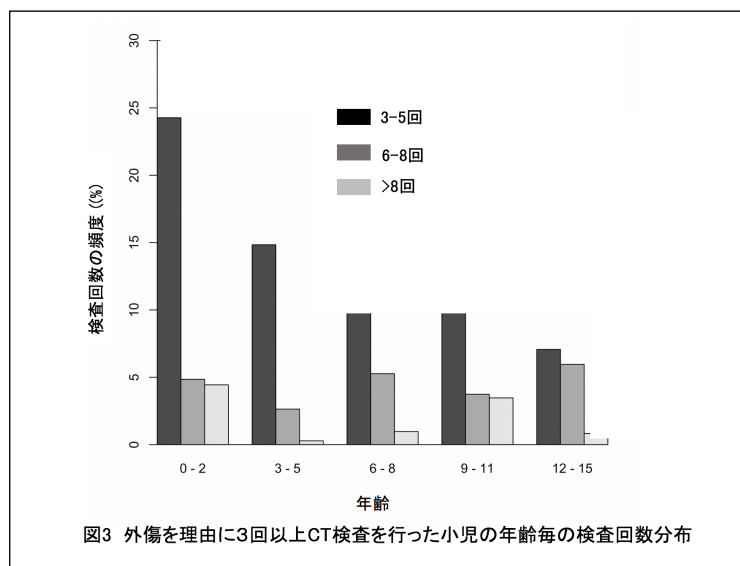


図3 外傷を理由に3回以上CT検査を行った小児の年齢毎の検査回数分布

に対して、腫瘍の平均検査間隔の推定値は1.27年(標準誤差1.48年)であり、0.5年以内は24%であり、15%が1年以上であった。検査理由のうち、外傷と腫瘍の2種類について検査回数と検査間隔が、それぞれ異なる傾向を示した理由は、外傷の病態が、軽度な打撲から高エネルギー外傷のような重篤で緊急を要するものまでに及ぶことに対して、腫瘍は計画性を持って治療に臨む

ことができるために検査間隔が一定となり、重篤な悪性腫瘍も存在するために、検査回数も外傷より多くなっていると推察された。また、検査回数及び検査間隔は疾患やその病態によって特徴付けられることが推察された。

(4) 検査理由による分析

本研究は、CT 検査の 8.5% が 3 回以上の継続診療に利用されていて、そのうち、0.8% が 10 回以上の CT 検査を行っていた。10 回以上の検査の年齢による違いは認められず、主たる検査の理由が水頭症であった。腫瘍や水頭症は検査間隔も外傷に比べて長く、年齢を超えて長期のフォローアップ診療に CT 検査が利用されていることを明らかにした。一方で、外傷を理由とする CT 検査も、9-10 回の検査回数となる診療も存在した。

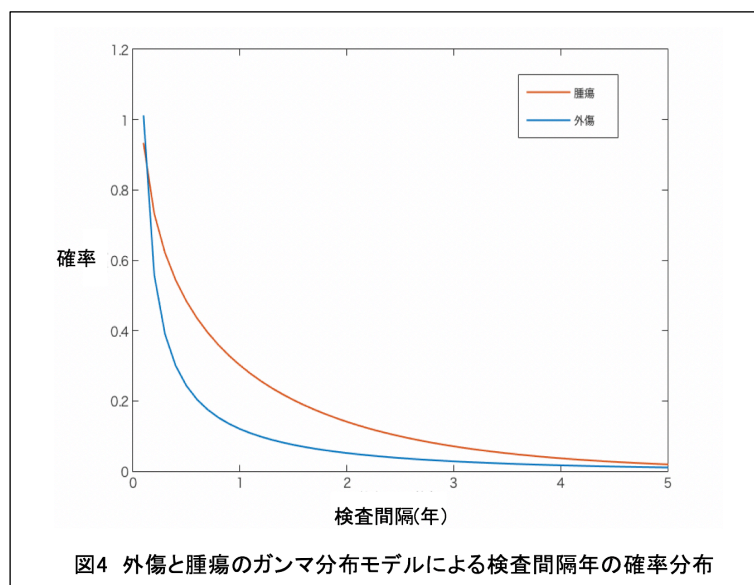


図4 外傷と腫瘍のガンマ分布モデルによる検査間隔年の確率分布

WAZA-ARI を用いた線量計算は 5 歳児で脳線量が 40mGy となることを示している。Pearce らの研究では、脳線量が 120mGy でも脳腫瘍の相対リスクが 4 に増加すると報告しており、これは頭部 CT の 3 回分に相当する。しかし、最新のオランダの報告では、100mGy あたり 1.86 の相対リスクとなっており、推定値に違いが認められる。それでも、4-5 回の CT 検査でリスクの増加を検出している。本研究から明らかになったことは、水頭症や腫瘍は CT 検査による放射線リスクを議論する対象とすることの意義は小さいが、外傷は、偶然の事象によって生じた疾患で検査を受けるケースが少ない現状からすると、検査件数が必然的に多くなる水頭症や腫瘍と異なって、逆因果となる可能性が低いと考えることができる。最新の研究によると先天性疾患 (Carozza, 2012) や出生体重 (Harder, 2008) と脳腫瘍を含む小児がんとの関係が報告されている。しかし、外傷と脳腫瘍との明確な関係を示唆する疫学調査研究はほとんどない。この点からも、外傷に注目した被ばく線量と脳腫瘍との関係を調べることで逆因果の問題を避けることができることが示唆される。外傷を理由とする CT 検査は、5 歳以下の小児に検査頻度が高い傾向にあることから、CT 検査時の年齢は重要な影響を与えるといえる。

本研究の成果は、検査回数が多くなる傾向にある腫瘍や水頭症などの疾患と異なって、外傷は、検査頻度が多くなる逆因果の理由がないと考えられることから、外傷による CT 検査の正当化と最適化を進めると共に、4-5 回の CT 検査でも脳腫瘍リスクが統計的に有意な増加をもたらすものかを限定的な疫学調査によって検証していく必要があることを示唆した。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 8 件)

- ① T.Yoshitake, K.Ono, O.Miyazaki, M.Kai; Analysis of examination reasons for multiple scans in paediatric CT in Japan. 5th Asian & Oceanic Regional Congress on Radiation Protection. Melbourne, Australia, May, 2018.
- ② 甲斐倫明: Risk and benefit consideration of pediatric CT examinations. 日本放射線影響学会第 61 回大会、長崎市、2018 年 11 月
- ③ 吉武貴康、小野孝二、宮寄修、甲斐倫明; 複数回 CT 検査を受けている小児の検査理由の分析 - 14 年間の 2 病院比較 -, 日本保健物理学会第 51 回研究発表会、札幌市、2018 年 6 月
- ④ 吉武貴康、小野孝二、長谷川隆幸、勝沼泰、甲斐倫明; 小児頭部 CT 検査における臓器線量の推定, 日本保健物理学会第 50 回研究発表会・日本放射線安全管理学会第 16 回学術大会合同大会、大分市、2017 年 6 月
- ⑤ T.Yoshitake, K.Ono, T.Ishiguchi, M.Kai; Analysis of reasons for the multiple scans of paediatric CT examinations: Finding whether there is possible confounding by indication. 14th International

Congress of the International Radiation Protection Association. Cape town, South Africa, May, 2016.

- ⑥ 吉武貴康、小野孝二、石口恒男、甲斐倫明；複数回 CT 検査を受けている小児の検査回数と検査理由の分析 - A 病院の 10 年間の CT 検査を中心として -, 日本保健物理学会第 49 回研究発表会、弘前市、2016 年 6 月
- ⑦ 甲斐倫明；低線量放射線の健康リスクと放射線防護：科学と社会の視点、日本保健物理学会第 49 回研究発表会、弘前市、2016 年 6 月
- ⑧ 甲斐倫明；低線量放射線の健康影響に関する研究の現状と今後、第 53 回アイソトープ・放射線研究発表会、東京、2016 年 7 月

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：小野孝二

ローマ字氏名：Koji Ono

所属研究機関名：東京医療保健大学

部局名：看護学部

職名：教授

研究者番号（8 桁）：10611171

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：石口恒男

ローマ字氏名：Tsuneo Ishiguchi

研究協力者氏名：前田徹

ローマ字氏名：Toru Maeda

研究協力者氏名：吉武貴康

ローマ字氏名：Takayasu Yoshitake

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。