

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：37501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07765

研究課題名(和文) 瀕回小児CT診断の検査理由と放射線被ばくの継時的分析による脳腫瘍罹患との関係

研究課題名(英文) Analysis of Relationship between Reason for Frequent Pediatric CT Examinations and Brain Tumor Incidence

研究代表者

甲斐 倫明 (Kai, Michiaki)

日本文理大学・新学部設置準備室・教授

研究者番号：10185697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児CT検査に伴う放射線被ばくが脳腫瘍リスクを高めることを報告する疫学調査は関心の高い課題であるが、この調査に交絡する因子が存在することを明確に示したものはない。本研究は、15年間に及ぶ放射線検査レポートを解析することでCT検査数が増加する理由を分析し、それが疑われる脳腫瘍リスクにどのように影響しているかを考察した。本研究で明らかになった手術によって検査件数が増える傾向が顕著であり、手術に至る背景にある交絡因子を見逃している可能性がある。また、頭部以外の検査数が頭部検査数に影響していることが明らかになったことで、頭部以外の疾患が疑われて実施された検査の背景にある因子が交絡する可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
比較的高線量の放射線被ばくががんリスクを増加させることは確立した知見である。近年のCT検査利用の増大を受けて小児被ばくのリスクの懸念を示す疫学調査結果が報告されている。これらの疫学調査の妥当性を検証するためには、CT検査数が増える理由を明らかにし、それがリスクに交絡している可能性を調べることで、一方で、検査の必要性からCT検査数増加のリスクとベネフィットを議論していくための基礎情報を提供する研究である。

研究成果の概要(英文)：Pediatric CT scans are essential for the diagnosis of disease, but there is no clear indication that there are confounding factors in epidemiologic studies reporting that radiation exposure associated with CT scans increases brain tumor risk. This study analyzes the reasons for the increase in the number of CT examinations by analyzing 15 years of radiology reports and how this affects the suspected brain tumor risk. The trend toward an increase in the number of examinations with surgery identified in this study is significant and may miss confounding factors that underlie surgery. In addition, the number of non-head examinations was found to affect the number of head examinations, suggesting the possibility of confounding by examinations performed because of suspected non-head disease.

研究分野：放射線防護・リスク

キーワード：CT検査 放射線被ばく 脳腫瘍 検査理由

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)医療において放射線診療は不可欠な医療行為である。しかし、放射線被ばくを伴うためにそのリスクが常に問題となり、リスク便益のバランスで検査を正当化すると同時、リスクを低減するために最適化が行われる。近年CT検査の増加と共にその放射線被ばくの健康リスクが国際的な関心となり、CT検査と健康リスクとの関係を疫学的に調べる研究が行われている。英国の17万8604人の小児CT検査を調べた2012年の研究では、低線量において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がLancet誌で報告された[1]。その後、2019年にはオランダの16万8千人の小児コホートを対象にした調査から、白血病ではリスク増加が検出されなかったが脳腫瘍リスクの増加が確認された[2]。他の疫学調査研究を含めて、検査件数と症例数の関係を調べた研究は、CT検査がなぜ実施されたのかの理由が考慮されていないために、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が明らかではないことが指摘されている。この逆因果関係を検出することを避けるために、最近の研究では遺伝的疾患について検討されているが現時点ではその影響は認められていない。また、検査開始年齢から発症までのタイムラグの影響を考慮した分析も注目されている。しかし、検査対象の症例による分析は行われていない。小児CT検査回数が増えることは検査を正当化する臨床上的理由があるからと推定されるが、その理由を統計的に分析した研究は皆無である。また、逆因果関係の可能性が明確でなかったとしても、小児CT検査回数が増えることは正当化されるのかを考えるためにも、頻回となる小児CT検査を行う理由を調査することによって明らかにする必要がある。

(2)我が国のCT検査の実態を把握する必要がある。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[3]。原爆データから推定される日本の平均的な小児頭部CT検査における放射線リスクはベースラインの5%の過剰数が予測されるが[4]、日本の症例対照調査研究では有意な検出することはできていない[5]。これらの研究には様々な制約がある。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[6]。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大規模研究は欧米のようなデータリンケージ調査でないといふ困難である。しかし、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。そのため、小児CTの疫学調査結果の信頼性の向上には検査理由の分析は不可欠である。

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、逆因果の可能性を分析することを目的とする。先ず、CT検査の頻度が多い小児の検査数を支配している要因を明らかにする。次に、検査数が増加する背後に何らかの交絡要因あるいはリスク要因があり、結果としてCT検査が増加しているという仮説を検証する。

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(放射線レポート)を利用した。対象施設は、小児を専門とするA病院とし、調査期間は、2002年3月から2017年4月のデータを取得し、調査対象年齢は16歳未満とした。取得した患者匿名ID、年齢、性別、検査日時、検査部位、診断名、検査時の体重、検査依頼の情報から、患者に注目し、検査件数、検査開始年齢、検査終了年齢、検査依頼の情報から手術の有無、ICD-10を付与したCT検査歴の統計情報として整備した。

(2)3回以上のCT検査を受けていた小児の検査数が多い検査理由である水頭症、外傷に注目し、それぞれの検査について支配要因をポアソン回帰分析によって調べた。

(3)水頭症と外傷において、検査報告の中で「腫瘍」「腫瘍」の記載を検索し、レポートの表現に戻ってそれらの検査での疑いを確認した。

(4)すべての統計処理はRを用いた。一般化線形モデルを用いた回帰分析においては、複数の変数から構成される最良モデルの選択にはAICを用いた。

4. 研究成果

(1) 検査の概要

検査部位は、頭部が63.9%占めていて小児CT検査の特徴を示していた。頭部検査に注目して検査開始年齢ごとの占める割合(%)をグラフにしたものが図1である。図1には手術を経験している小児の割合を同時に記載した。手術の割合がおおよそ半分を占めることから、検査回数への手術の影響を分析した。手術の有無によって検査回数は顕著な違いをみせた。頭部検査の検

査開始年齢ごとに集計した平均検査回数は、年齢5日未満が高く、その後の年齢による依存性は小さかった。

(2) 検査数を支配する要因

疾患によって検査数に顕著な違いが認められた。手術の有無による違いが特に大きく影響しており、水頭症（手術あり）で平均CT回数が14.5回、手術なしでは平均4.9回であった。外傷（手術あり）で平均7.2回、手術なしでは平均3.6回と異なっていた。手術に伴う検査と術後のフォローによって検査が増加することを示した。検査期間は検査件数と相関をもつ因子であり、水頭症（手術あり）で平均5.5年、手術なしでは平均2.2年であった。外傷（手術あり）で平均2.5年、手術なしでは平均0.9年と異なり、水頭症が長い検査期間を要していた。検査件数 y 、開始年齢 x_1 、検査期間 x_2 、手術の有無 x_3 とするとき、次の線形対数モデルでポアソン回帰を行なった。

$$\log(y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$$

3つの変数すべてが有意に検査件数に影響した。 β_1 はマイナスとなり、年齢が下がるほど多くなる傾向を示した。手術有無の影響が大きいことが明らかになったため、オペ別に分析を行なったところ、水頭症の手術なしでは、開始年齢は影響がなく、手術ありにおいてだけ影響が認められた。この傾向は外傷も同様であった。外傷を理由とした検査件数の開始年齢依存性を図2に示す。手術なしに対する手術ありの検査件数は、外傷で約2倍、水頭症で約3倍であり、この傾向は開始年齢による違いは大きくなかった。

外傷の総検査期間は図3に示すように、手術なしでは約1年で終了するが、手術がある場合には、開始年齢に依存した傾向を示し、最大4倍になる。水頭症では、外傷に比べて、総検査期間が長く、手術なしで2-4年、手術ありで5年から7年を示した。

(3) 頭部以外の検査数の影響

小児CTは、頭部検査が63.9%を占めるが、頭部だけの検査を行っているとは限らない。そこで、頭部検査対象者が受けた頭部以外の検査数を調べ、頭部検査数との関係をポアソン回帰の変数として追加したところ、モデルの適合が改善する傾向が認められ、頭部以外の検査数の影響を示した。頭部以外の検査を2回以上行われていたのが外傷で12.4%、水頭症では13.5%を占めた。水頭症について、頭部の検査件数 y 、開始年齢 x_1 、検査期間 x_2 、頭部以外の件数 x_3 次の線形対数モデルで、手術の有無のグループに分けてポアソン回帰を行なった。

$$\log(y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$$

手術ありのグループでは、 $\beta_3=0.03$ (95%信頼区間: 0.01, 0.05)となり、頭部検査数が頭部以外の検査数に関係して増加することを示した。手術なしのグループでは、 $\beta_3=-0.088$ (95%信頼区間:

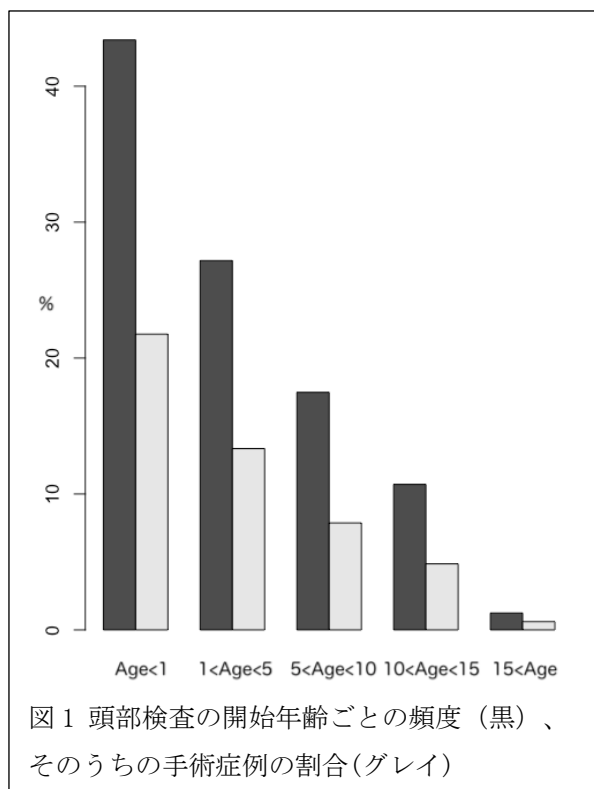


図1 頭部検査の開始年齢ごとの頻度（黒）、そのうちの手術症例の割合（グレイ）

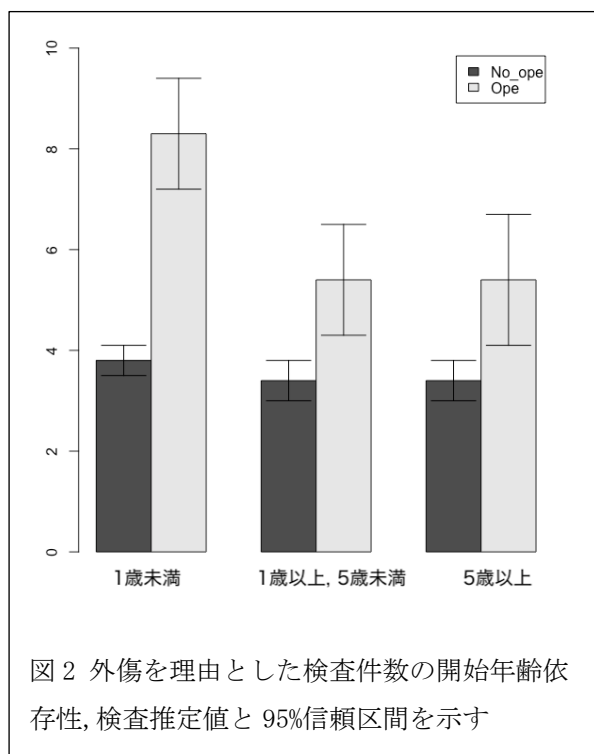


図2 外傷を理由とした検査件数の開始年齢依存性, 検査推定値と95%信頼区間を示す

-0.229, 0.044)となり、影響は認められなかった。外傷に関しては、手術ありのグループでは、 $\beta_3=-0.048$ (95%信頼区間: -0.089, -0.0084)、手術なしのグループでは、 $\beta_3=-0.15$ (95%信頼区間: -0.23, -0.073) といずれも有意な負の係数となり、水頭症は逆に頭部以外の検査数の増加は頭部検査数を減らす方向に影響していた。他の疾患での影響を調べるために、外傷、水頭症、脳腫瘍を除いた疾患での検査で5回の頭部検査が行われているもの限定して回帰分析を行なったところ、手術ありのグループでは、 $\beta_3=-0.0057$ (95%信頼区間: -0.014, 0.0023)、手術なしのグループでは、 $\beta_3=0.014$ (95%信頼区間: 0.0026, 0.025)を示し、手術なしにおいて、頭部検査数に頭部以外の検査数が影響していることを示した。

(4) CT 検査数に影響する因子

本研究は、CT 検査数のうち、64%が頭部検査であり、そのうち43%が1歳未満の小児で実施されていた。その半分が手術を伴う検査であるため、頭部検査件数が増える傾向を明確に示した。生後5日未満の小児の検査件数の平均が他の開始年齢よりも高い傾向を示したのは、手術と伴う検査の割合が多いことが関係していることを示唆した。頭部CT検査数は、手術の影響を考慮しても、検査期間が影響していた。検査期間が長いことは長期的な検査を継続していることを意味し、結果として検査数の増加につながることを統計的にも示した。検査開始年齢は疾患によって異なり、水頭症では有意な影響が認められたが、外傷では有意ではなかった。検査目的が明らかに異なる水頭症と外傷を比べても、手術なしであっても、頭部検査の平均回数は、水頭症で5.0回 (95%信頼区間: 4.4, 5.6)、外傷では3.8回 (95%信頼区間: 3.5, 4.1)と異なった。手術によって検査期間が長くなり、結果として検査数の増加になることが明らかになった。

頭部検査数が、開始年齢、検査期間、手術の有無を考慮しても、頭部以外の検査数が影響していることを示唆した。

(5) 外傷と水頭症の検査での腫瘍疑い

検索によってピックアップされた症例は、「腫瘍は指摘できません」などのような否定表現がほとんどであった。否定表現ではない記述は、既知の病変を捉えたものなど、頭部検査数の増加と関連するような統計的な関係は認められなかった。

(6) 頭部検査の疫学調査についての考察

これまで、実際されて報告されているCT検査が小児の脳腫瘍リスクを高めることが示唆している疫学調査は、検査理由が考慮されていないため、検査数から推定された頭部線量との関係は検査理由が交絡している可能性がある。本研究で明らかになった手術によって検査件数が増える傾向が顕著であり、手術に至る背景にある交絡因子を見逃している可能性がある。また、頭部以外の検査数が頭部検査数に影響していることが明らかになったことで、頭部以外の疾患が疑われて実施された検査の背景にある因子が交絡する可能性を示唆した。

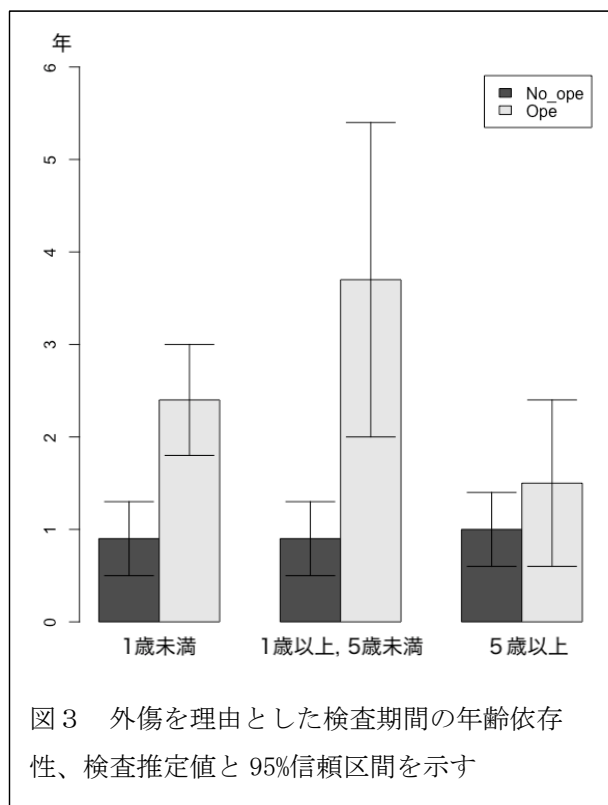


図3 外傷を理由とした検査期間の年齢依存性、検査推定値と95%信頼区間を示す

<引用文献>

- [1] Pearce, MS. et al. Lancet 380, 499-505, 2012
- [2] Meulepas, JM. et al. J Natl Cancer Inst 111, 256-263, 2019
- [3] Ono, K. et al. Health Phys. 100, 491-496, 2011
- [4] Kadowaki, Y. et al. Int J Cancer 148, 2429-2439, 2021
- [5] Kojimahara, N. et al. J Radiol Prot 40, 1010-1023, 2020
- [6] Takahashi, F. et al. Health Phys. 109, 103-112, 2015

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshitake Takayasu, Ono Koji, Ishiguchi Tsuneo, Maeda Toru, Kai Michiaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Clinical indications for the use of computed tomography in children who underwent frequent computed tomography: a near-13-year follow-up retrospective study at a single institution in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation and Environmental Biophysics	6. 最初と最後の頁 407 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00411-020-00857-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kojimahara Noriko, Yoshitake Takayasu, Ono Koji, Kai Michiaki, Bynes Graham, Sch?z Joachim, Cardis Elisabeth, Kesminiene Ausrele	4. 巻 40
2. 論文標題 Computed tomography of the head and the risk of brain tumours during childhood and adolescence: results from a case?control study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiological Protection	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6498/abacff	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yuko Kadowaki, Nobuyuki Hamada, Michiaki Kai, Kyoji Furukawa	4. 巻 148
2. 論文標題 Evaluation of the lifetime brain/central nervous system cancer risk associated with childhood head CT scanning in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 2429-2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Etani Reo, Yoshitake Takayasu, Kai Michiaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Estimating Organ Doses from Pediatric Cerebral Computed Tomography Using the WAZA-ARI Web-Based Calculator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Protection and Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14407/jrpr.2020.00227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takayasu Yoshitake, Koji Ono, Masayuki Kitamura, Osamu Miyazaki, Michiaki Kai
2. 発表標題 Analysis of reasons for the multiple scans of paediatric CT examinations in Japan: What causes the different number of scans in disease with the same ICD code
3. 学会等名 IRPA15, 15th International Congress of the International Radiation Protection Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉武貴康, 小野孝二, 北村正幸, 宮崎 治, 甲斐倫明
2. 発表標題 複数回のCT検査を受けている小児の検査理由の分析 ー同一ICDコードによる違い
3. 学会等名 日本放射線安全管理学会第18回学術大会・日本保健物理学会第52回研究発表会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉武貴康, 小野孝二, 宮崎 修, 甲斐倫明
2. 発表標題 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-
3. 学会等名 日本保健物理学会第51回研究発表会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小野 孝二 (Ono Koji) (10611171)	東京医療保健大学・看護学部・教授 (32809)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宮崎 治 (Miyazaki Osamu) (80278019)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・放射線診療 部・部長 (82612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関