

文献リスト

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. [see comment]. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
2. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. [see comment]. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69(4):632-46.
3. Croft YP, Macie-Talor CGN. A review of recent dietary intervention trials in the United Kingdom to reduce blood cholesterol levels. *Ann.Human Biol.* 1999;26:427-442.
4. Ketola E, Sipila R, Makela M. Effectiveness of individual lifestyle interventions in reducing cardiovascular disease and risk factors. *Annals of Medicine* 2000;32(4):239-51.
5. 吉池信男, 中山健夫, 横山徹爾. 循環器疾患の疫学 対策と効果 食生活を中心に 地域における高脂血症者に対する栄養教育 教育プログラムの評価にかかわる問題点について. *日本循環器管理研究協議会誌* 1995;30(2):124-131.
6. Okayama A, Chiba N, Ueshima H. Non-pharmacological intervention study of hypercholesterolemia among middle age people. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2004;9:165-169.
7. 鄭燕. 地域における食事指導の血清総コレステロールに対する効果に関する介入研究. *Journal of Nara Medical Association* 1999;50:19-32.
8. Iso H. Studies on the evaluation of a community based long term program for prevention of stroke. (In Japanese). *Jpn.J.Public Health* 1986;33:153-163.
9. Iso H, Imano H NY, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Naito Y, Shimamoto T, Iida M. One-year community-based education program for hypercholesterolemia in middle-aged Japanese: a long-term outcome at 8-year follow-up. *Atherosclerosis* 2002;164:195-202.
10. 足達淑子, 仲宗根信枝, 目野俊子. 高コレステロール血症に対する行動療法 保健所の集団健康教育として. *行動療法研究* 1991;17:1-11.
11. 足達淑子, 仲宗根信枝, 目野俊子. 健康診査の機会を活用した高コレステロー

- ル血症の NCEP (National Cholesterol Education Program) に基づく健康教育. 公衆衛生 1992;56:132-137.
12. 三浦久美子, 宮田陽子, 島林慶子. 「薬に頼らずコレステロールを下げよう教室」の取り組みについて. 日本循環器管理研究協議会雑誌 1997;31(3):224-227.
 13. 塩飽邦憲, 乃木章子, エルデムプレグ・アヌーラド, 北島桂子, 下野久美子, 山根洋右. 健康学習と自己決定に基づく肥満改善プログラムの開発と評価. 日本農村医学会雑誌 2003;52(2):172-183.
 14. 曾我佳代, 松本典子, 佐保由美, 足立晶子, 中村恭世, 明石光伸. 生活習慣の改善指導に関する調査・研究 高脂血症を対象として. 日本農村医学会雑誌 2003;52(1):53-64.
 15. 高田康光, 中西理恵子, 磯田千賀, 新野真弓, 前田友希. 職域での健康教育プログラムの効果 中高年前の高脂血症症例への対策. 産業衛生学雑誌 2003;45:43-49.
 16. Hartman TJ, Himes JH, McCarthy PR, Kushi LH. Effect of a low-fat, worksite intervention on blood lipids and lipoproteins. *Am. College Occup. Environ. Health* 1995;37:690-696.
 17. Hjermmann I. Strategies for dietary and anti-smoking advice. Practical experiences from the Oslo Study. *Drugs* 1988;36(Suppl 3):105-9.
 18. Grimm RH, Jr. The multiple risk factor intervention trial in the U.S. A summary of results at four years in special intervention and usual care men. *Preventive Medicine* 1983;12(1):185-90.
 19. Elmer PJ, Grimm R, Jr., Laing B, Grandits G, Svendsen K, Van Heel N, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Preventive Medicine* 1995;24(4):378-88.
 20. Hanlon P, McEwen J, Carey L, Gilmour H, Tannahill C, Tannahill A, et al. Health checks and coronary risk: further evidence from a randomised controlled trial. [see comment]. *BMJ* 1995;311(7020):1609-13.
 21. Leighton R, Repka F, Birk T, Lynch D, Bingle J, Gohara A, et al. The Toledo Exercise and Diet Study. Results at 26 weeks. *Arch Intern Med* 1990;150:1016-1020.
 22. Bloemberg B, Kromhout D, Goddijn H, Jansen A, Obermann-de Boer G. The impact of the Guidelines for a Healthy Diet of The Netherlands Nutrition Council on total and high density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic free-living men. *Am J Epidemiol* 1991;134:39-48.
 23. Bruce S, Grove S. The effect of a coronary artery risk evaluation program on serum lipid values and cardiovascular risk levels. *Appl Nurs Res* 1994;7:64-74.
 24. Francisco V, Paine A, Fawcett S, Johnston J, Banks D. An experimental evaluation of an

- incentive program to reduce serum cholesterol levels among health fair participants. *Arch Fam Med* 1994;3:246-51.
25. Tomson Y, Johannesson M, Aberg H. The costs and effects of two different lipid intervention programmes in primary health care. 1995;237:13-17.
26. Keyserling T, Ammerman A, Davis C, Mok M, Garrett J, Simpson R. A randomized controlled trial of a physician-directed treatment program for low-income patients with high blood cholesterol: the Southeast Cholesterol Project. *Arch Fam Med* 1997;6:135-45.
27. Ockene J, Hebert J, Ockene J, Saperia G, Stanek E, Nicolosi R, et al. Effect of physician-delivered nutrition counseling training and an office-support program on saturated fat intake, weight, and serum lipid measurements in a hyperlipidemic population: Worcester Area Trial for Counseling in Hyperlipidemia(WATCH). *Arch Intern Med* 1999;159:725-731.
28. 森田友美, 今村裕行, 森脇千夏, 内田和宏, 西村千尋, 宮本徳子, et al. 中高年高脂血症女性を対象とした地域健康教室の効果. *日本総合健診医学会誌* 2000;27(3):242-248.
29. 山本雅庸, 高田英臣, 米山公啓. 高コレステロール血症に対する指導法による改善度の差異. *健康医学* 1996;11(3):273-276.
30. 矢ヶ崎信子, 柴田茂男. 東京都心部百貨店の男性社員に対する高脂血症の栄養指導. *保健の科学* 1996;38(11):751-756.
31. 若杉正樹, 中野奈美, 千住秀明. 高脂血症患者に対する健康教室(高脂血症教室)の試み 理学療法士の関わり及び有用性の検討. *理学療法学* 1998;25:388-395.
32. 渡邊早苗, 納谷和余, 恩田理恵, 川島由起子, 柴田茂男. 栄養・食事指導による高脂血症の食習慣改善. *日本循環器管理研究協議会雑誌* 1999;34(3):243-252.
33. 三浦伸一郎, 山口幸生, 姫島由希, 山津孝司, 西田哲, 浦田秀則, et al. 生活習慣病外来患者における生活習慣改善プログラム「ペースプラス」の早期効果について. *臨牀と研究* 2003;80(1):185-189.

G. 研究発表

(欧文)【原著】

- 1) Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: NIPPON DATA80 Research Group: Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr.* 2004, 80: 58-63.
- 2) Okumura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P,

**Ueshima H; NIPPONDATA80
Research Group: Resting heart rate
and cause-specific death in a
16.5-year cohort study of the
Japanese general population. Am
Heart J.2004, 147: 1024-1032.**

- 3) **Ueshima H, Choudhury SR,
Okayama A, Hayakawa T, Kita Y,
Kadowaki T, Okamura T, Minowa M,
Iimura O: Cigarette smoking as a risk
factor for stroke death in Japan:
NIPPON DATA80. Stroke.2004,35:
1836-1841.**

H.知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名、論文タイトル名、書籍又は雑誌名、出版社名、巻号数、頁、出版年
<p>R. Kakinuma, H. Ohmatsu, <u>M. Kaneko</u>, M. Kusumoto, J. Yoshida, K. Nagai, Y. Nishiwaki, T. Kobayashi, <u>R. Tsuchiya</u>, H. Nishiyama, E. Matsui, <u>K. Eguchi</u>, N. Moriyama : Progression of Focal Pure Ground-Glass Opacity Detected by Low-Dose Helical Computed Tomography Screening for Lung Cancer. <i>J Comput Assist Tomogr</i> 28: 17-23, 2004</p>
<p><u>江口研二</u> : 肺癌検診の現状と問題点 <i>日本医事新報社</i> 4178 : 1-9, 2004</p>
<p>近藤哲郎、<u>児玉哲郎</u>、他 : CTで発見された末梢小型肺病変への対処, <i>内科</i> 95 : 113-116, 2005</p>
<p>N. Ikeda, J. Maeda, K. Yashima, M. Tsuboi, H. Kato, S. Akada, S. Okada : A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. <i>Ann Thorac Surg</i> 78 : 1011-1016, 2004</p>
<p><u>遠藤登喜子</u> : デジタルマンモグラフィの精度管理, <i>日獨医報</i> 49-3 : 187-195, 2004</p>
<p><u>柿沼龍太郎</u>、金子昌弘、他 : 肺癌CT検診での結節の診断基準, <i>臨床放射線</i> 49-3 : 369-376, 金原出版, 2004</p>
<p><u>金子昌弘</u>、他 : 肺がん検診におけるFDG-PETの役割, <i>臨床放射線</i> 49 : 873-879, 金原出版, 2004</p>
<p><u>村松幸男</u> : 乳腺画像診断法, 松江寛人、廣田映五 (編) , 金原出版, 2004</p>
<p>T. Kosaka, <u>T. Mitsudomi</u>, et al.: Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and clinical implications. <i>Cancer Res</i> 64:8919-8923, 2004</p>
<p><u>濱島ちさと</u> : がん検診の有効性評価, <i>公衆衛生</i> 68-12 : 977-980, 2004</p>
<p>Y. Nakamura, <u>A. Okayama</u>, et al.: Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the national integrated project for prospective observation of non-communicable disease and its trends in the aged, 1980 (NIPPON DATA80). <i>Am J Clin Nutr</i> 80: 58-63, 2004</p>

Progression of Focal Pure Ground-Glass Opacity Detected by Low-Dose Helical Computed Tomography Screening for Lung Cancer

Ryutaro Kakinuma, MD, Hironobu Ohmatsu, MD, Masahiro Kaneko, MD, Masahiko Kusumoto, MD, Junji Yoshida, MD, Kanji Nagai, MD, Yutaka Nishiwaki, MD, Toshiaki Kobayashi, MD, Ryosuke Tsuchiya, MD, Hiroyuki Nishiyama, MD, Eisuke Matsui, MD, Kenji Eguchi, MD, and Noriyuki Moriyama, MD

Objective: To clarify the progression of focal pure ground-glass opacity (pGGO) detected by low-dose helical computed tomography (CT) screening for lung cancer.

Methods: A total of 15,938 low-dose helical CT examinations were performed in 2052 participants in the screening project, and 1566 of them were judged to have yielded abnormal findings requiring further examination. Patients with peripheral nodules exhibiting pGGO at the time of the first thin-section CT examination and confirmed histologically by thin-section CT after follow-up of more than 6 months were enrolled in the current study. Progression was classified based on the follow-up thin-section CT findings.

Results: The progression of the 8 cases was classified into 3 types: increasing size (n = 5: bronchioloalveolar carcinoma [BAC]), decreasing size and the appearance of a solid component (n = 2: BAC, n = 1; adenocarcinoma with mixed subtype [Ad], n = 1), and stable size and increasing density (n = 1: BAC). In addition, the decreasing size group was further divided into 2 subtypes: a rapid-decreasing type (Ad: n = 1) and a slow-decreasing type (BAC: n = 1). The mean period between the first thin-section CT and surgery was 18 months (range: 7–38 months). All but one of the follow-up cases of lung cancer were noninvasive whereas the remaining GGO with a solid component was minimally invasive.

From the Division of Thoracic Oncology (Drs Kakinuma, Ohmatsu, Yoshida, Nagai, and Nishiwaki), National Cancer Center Hospital East, Tsukiji, Chiba Japan; the Divisions of Endoscopy (Drs Kaneko and Kobayashi), Diagnostic Radiology (Drs Kusumoto and Moriyama), and Thoracic Surgery (Dr Tsuchiya), National Cancer Center Hospital; the Division of Thoracic Surgery (Dr Nishiyama), Social Health Insurance Medical Center, Okubo, Japan; (Dr Matsui); the Anti-Lung Cancer Association, Ichigaya, Japan; and the Division of Internal Medicine (Dr Eguchi), School of Medicine, Tokai University, Isehara, Japan.

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research (13-8) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and by a Grant-in-Aid from the Second-Term Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control.

Reprints: Ryutaro Kakinuma, MD, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwa-no-ha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan (e-mail: rkaki@east.ncc.go.jp).

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins

Conclusions: The pGGOs of lung cancer nodules do not only increase in size or density, but may also decrease rapidly or slowly with the appearance of solid components. Close follow-up until the appearance of a solid component may be a valid option for the management of pGGO.

Key Words: ground-glass opacity, low-dose helical computed tomography screening, lung cancer

(*J Comput Assist Tomogr* 2004;28:17–23)

Focal pure ground-glass opacities (pGGOs), or nodules of the lungs, has become a major concern as low-dose helical computed tomography (CT) screening for lung cancer becomes more widely available, not only in the field of diagnostic imaging,^{1–5} but also in the field of limited surgery.^{6–10} GGO is a finding on thin-section CT images of the lung which has been described as a hazy, increased attenuation of the lung tissue with preservation of the bronchial and vascular margins. GGO is usually a nonspecific finding that is found in many types of pulmonary disease.¹¹ However, some investigators have recently reported that most localized pGGOs or focal GGOs are malignant.^{1,2,5} Although a few reports have described the evolution of lung cancer using conventional chest CT,^{12–14} thin-section CT^{15–17} and low-dose screening CT,^{18,19} the natural history of peripheral lung cancers that exhibit as pGGO on thin-section CT images detected using low-dose helical CT screening is still unclear.

The purpose of this retrospective study was to clarify the progression of pGGOs, which were not visible on chest radiographs, detected by low-dose helical CT screening examinations performed every 6 months. We evaluated the progression of pGGOs based on the thin-section CT findings obtained during the follow-up after the first thin-section CT.

PATIENTS AND METHODS

Subjects

Between September 1993 and January 2003, low-dose helical CT screening was conducted semiannually in Tokyo by

the Anti-Lung Cancer Association (ALCA), a for-profit organization for lung cancer screening.^{20,21} Each screening consisted of a low-dose helical CT examination, chest radiography, and cytologic sputum studies. During this period, a total of 15,938 low-dose helical CT examinations were performed in 2052 ALCA members. Among the low-dose helical CT examinations, a total of 1566 CT examinations were judged as having abnormal findings requiring further examination. Sixty-seven cases of lung cancer (peripheral-type lung cancer, 61; hilar-type lung cancer, 6) were detected during the ALCA lung cancer screening project. Out of these 67 cases, 51 cases (76%) were pathologic stage IA. The treatments used in the 67 cases were as follows: surgery ($n = 55$), radiotherapy ($n = 5$), radiotherapy and chemotherapy ($n = 2$), chemotherapy ($n = 4$), and photodynamic therapy ($n = 1$). Among the patients with peripheral nodules detected by the low-dose helical CT examinations performed every 6 months, the patients with histologically diagnosed nodules exhibiting pGGO larger than 5 mm in diameter at the time of the first thin-section CT and followed-up by thin-section CT for more than 6 months were enrolled in the current study.

CT Scanning Conditions

A TCT900S Superhelix CT scanner (Toshiba Medical Inc., Tokyo, Japan) was used for all of the examinations. Low-dose helical CT screening was performed under the following conditions: 120 kV, 50 mA, beam width of 10 mm, 1 rotation of the x-ray tube per second, and a table speed of 20 mm per second (pitch 2:1). Reconstruction was performed at intervals of 10 mm. The CT images were displayed on a monitor with a window width of 2000 HU and a window level of -700 HU. If newly developed nodules were identified, thin-section CT examinations were performed under the following conditions: 120 kV, 250 mA, beam width of 2 mm, 1 rotation of the x-ray tube per second, and a table speed of 2 mm per second (pitch 1:1). Reconstruction was performed at intervals of 2 mm using a thin-section CT algorithm.

Evaluation of pGGO Progression Patterns

The progression patterns were classified based on changes in the size and density of the pGGOs on the thin-section CT images. The study period was divided into 2 phases: the unidentified phase (ie, the period prior to the first thin-section CT scan) and the follow-up phase (ie, the period after the first thin-section CT scan). CT images of the pGGOs in the unidentified phase were reviewed independently by 4 physicians (R.K., M.K., H.O., K.E.), who are diagnostic experts in chest radiology, and by 1 radiologist (M.K.). CT findings were adopted as positive findings if 3 of more of the doctors agreed. After the independent reviews, we decided by consensus as to how many pGGOs were newly developed or had arisen from inconspicuous nodules during the helical CT screening period. In the follow-up phase, the size of the

pGGOs was measured with a pair of calipers on the thin-section CT images obtained during the initial scan and the final scan by consensus of 2 diagnostic experts (R.K., M.K.) to assess doubling time. The size of the lesion was evaluated using measurements that passed through the center of the lesion. Size was defined as the average of the length and width of the lesion. Doubling times were calculated using the Schwartz equation.²² The density of faint opacities was evaluated visually on the thin-section CT images obtained during the follow-up phase. pGGO was defined as a homogeneous GGO, and mixed GGO was defined as a GGO with a solid component.

Pathologic Classification of Adenocarcinomas

The histologic findings of the adenocarcinomas were classified according to the criteria of the World Health Organization (WHO)²³ and the criteria of Noguchi et al.²⁴ The classification system for replacement growth patterns developed by Noguchi et al is as follows: type A (localized bronchioloalveolar carcinoma; LBAC), type B (LBAC with foci of collapsed alveolar structure), and type C (LBAC with foci of active fibroblastic proliferation).

RESULTS

Patient Characteristics

Eight patients with pGGOs (6 men and 2 women) were enrolled in the current study (Table 1). The patients ranged in age from 49 to 69 years (mean, 64 years). With regard to smoking history, 3 patients were nonsmokers, 4 were ex-smokers, and 1 was a current smoker. Four of these 8 pGGO patients were not apparent during the initial screening and became apparent during the screening period, and 3 of the other 4 pGGO patients with inconspicuous opacities visible in retrospect during the initial screening became apparent later. In 1 other case, a conspicuous opacity and multiple old tuberculosis lesions were observed during the initial CT screening. The locations of the pGGOs were as follows: right upper lobe ($n = 4$), right lower lobe ($n = 1$), left upper lobe ($n = 1$), and left lower lobe ($n = 2$).

Clinical Course

The period between the first visible nodule of a pGGO on a thin-section CT image and the first visible opacity on a helical CT screening image when viewed retrospectively ranged from 13 to 46 months (mean, 22 months) (Table 1). The period between the first thin-section CT examination and the surgery ranged from 7 to 39 months (mean, 19 months). The interval between the last thin-section CT examination and surgery ranged from 1 to 98 days (mean, 32 days).

Histology of GGOs

Seven patients had bronchioloalveolar carcinoma (BAC), defined as noninvasive by the WHO classification in 1999, and 1 had an adenocarcinoma with mixed subtypes (Table 1). Based on Noguchi's classification for small adeno-

TABLE 1. Clinical Characteristics and Histology of Ground-Glass Opacities

Case No.	Sex	Age at Detection (Years)	Smoking Index	Development	Lobe	Period Between			Histology	
						First Visible and the First TS-CT (Months)*	The First TS-CT and Surgery (Months)*	The Last TS-CT and Surgery (Days)	WHO Classification	Noguchi Type
1	M	69	1300	New	RU	41	13	1	Ad	C
2	M	69	800 (ex)	New	RU	13	39	36	BAC	B
3	F	66	Non	New	LL	13	14	33	BAC	A
4	M	66	450 (ex)	New	LU	18	26	98	BAC	A
5	F	65	Non	ic	LL	46	28	13	BAC	B
6	M	69	800 (ex)	ic	RU	21	12	13	BAC	A
7	M	49	515 (ex)	ic	RU	14	10	6	BAC	A
8	M	63	Non	c	RL	13	7	57	BAC	B

Non, nonsmoker; ex, ex-smoker; ic, inconspicuous; c, conspicuous; RU, right upper lobe; LU, left upper lobe; LL, left lower-lobe; TS-CT, thin-section CT; BAC, bronchioloalveolar carcinoma; Ad, adenocarcinoma.

*Number of months was rounded.

carcinomas, the pGGOs consisted of 4 cases of type A and 2 cases of type B while the mixed GGOs consisted of 1 case of type B and 1 case of type C (Tables 1, 2). All the lung cancers were diagnosed at pathologic stage IA.

Progression of pGGOs

The period between the first thin-section CT and the final thin-section CT examinations ranged from 6 to 37 months (mean, 17 months) (Table 3). The opacities ranged in size from 6.5 mm to 17 mm (mean, 10 mm) at the time of the first thin-section CT examination and from 7 mm to 16.5 mm (mean, 10.5 mm) at the time of the final thin-section CT examination.

The progressions of 8 opacities in the follow-up phase were classified into 3 types: increasing in size (Increasing type, n = 5), decreasing in size and the appearance of a solid component (decreasing type, n = 2), and stable in size and increasing in density (density type, n = 1). In addition, the decreasing type was classified into 2 subtypes: a rapid-decreasing type (case 1, Fig. 1; decrease in size at the time of the 6-month follow-up) and a slow-decreasing type (case 2, Fig. 2; decrease after follow-up for more than 1 year). All but 1 of the follow-up cases were noninvasive, and the remaining GGO with a solid component was judged to be minimally invasive adenocarcinoma because the size of the collapse fibrosis was only 2 mm in diameter (Fig. 1F).

TABLE 2. Thin-Section CT Findings, Progression Types, and Doubling Time of Ground-Glass Opacities

Case No.	Follow-Up Phase with Thin-Section CT							
	GGO Size (mm)		Final TS-CT of GGO			Progression Type	Period of Follow-Up with TS-CT (Months)*	GGO Doubling Time (Days)
	First	Final	Density	Solid	Finding			
1	17	12	Increasing	+	Mixed	Dec	12	-214
2	14	12	Increasing	+	Mixed	Dec	37	-1680
3	6.5	7.5	Stable	-	Pure	Inc	13	617
4	7	10.5	Stable	-	Pure	Inc	22	383
5	7	7	Increasing	-	Pure	Den	27	—
6	8.5	9.5	Stable	-	Pure	Inc	12	669
7	6.5	9	Stable	-	Pure	Inc	10	216
8	13.5	16.5	Stable	-	Pure	Inc	6	198

CT, computed tomography; GGO, ground-glass opacity; TS-CT, thin-section computed tomography; Inc, increasing; Dec, decreasing; Den, density.

*Number of months was rounded.

TABLE 3. Evolution of Solid Components in Ground-Glass Opacities

Case No.	First TS-CT	Follow-Up Phase with TS-CT Solid Size (mm)				Doubling Time (Days)
		Months After the First TS-CT				
		6	11	23	36	
1	0*	8				14*
2	0	—	2	3	7.5	130†

TS-CT, thin-section computed tomography.

*Doubling time of solid component in case 1 was calculated on the assumption that the first size was 0.5 mm.

†Doubling time of solid component in case 2 was calculated based on the sizes between 11 months and 36 months after the first TS-CT.

Doubling Time

The doubling times of the increasing-type opacities ranged from 198 to 669 days (mean \pm SD, 417 ± 220 days). The doubling time of the density-type opacity could not be calculated because it did not change in size. For the decreasing-type opacities, the doubling times were calculated based on the sizes of the pGGOs and the solid components, individually. In case 1, the doubling times of the pGGO and the solid component were -214 and 14 days, respectively. In case 2, the doubling times of the pGGO and the solid component were 1680 and 130 days, respectively.

Correlation of Thin-Section CT Images and Pathologic Findings

The pGGO corresponded to the lepidic growth of cancer cells (Fig. 1E), the thickening of the alveolar wall (Fig. 1E), and the collapse of the alveolar space (Fig. 1E). Solid components corresponded not only to the collapse of the alveolar space and fibrosis (Fig. 1F and Fig. 2G), but also to a severe narrowing of the alveolar space (Fig. 1F). With the development of a solid component in case 2, the distance between the surrounding pulmonary veins and the bronchus gradually narrowed (Figs. 2C–F). The same finding was observed in case 1 (Figs. 1C, D).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first report to describe the progression of pGGOs in minute lung cancers that appeared as new pGGOs during the screening process or arose from inconspicuous minute nodules on low-dose helical CT screening images obtained at 6-month intervals. In addition, the progressions of the pGGOs on the thin-section CT images were classified into 3 types for the first time. Although a few papers have described the natural history of GGOs in pulmonary adenocarcinoma,^{4,7,12,15–17} only 1 researcher¹⁵ reported 2

GGOs that decreased in size, but the size reduction occurred in mixed GGOs, not in pGGOs. The rapid decreasing of a pGGO and the appearance of a solid component has not previously been reported.

Radiologic-pathologic correlations revealed that pGGOs on thin-section CT images mainly represent the lepidic growth of adenocarcinomas.^{1,3,4,12,15–17} Solid components in the mixed GGOs were caused by the collapse of alveolar spaces or regions of fibrosis¹² and by a severe narrowing of the alveolar space (case 1). The narrowing of the distance between the surrounding pulmonary vessels and the bronchus was caused not only by the collapse of the alveolar space (cases 1 and 2), but also by the development of fibrosis (case 1) in the pGGO lesions. This finding has been termed "vessel convergence."^{12,15,17} Based on our observations of the progression from a pure GGO to a mixed GGO in cases 1 and 2, our results also support the stepwise progression of replacement-type adenocarcinoma.^{12,15,17}

Although 1 researcher raised serious questions about the concept of 2-year stability implying benignity,²⁵ pulmonary nodules are generally considered to be benign if they remain the same size or decrease in size over a 2-year observation period.^{26,27} However, our results show that stability or reduction in size over a 2-year period does not necessarily indicate benignity. In the case of a pGGO that decreases in size, can the Schwartz equation be applied to a change from a pGGO to a mixed GGO if the area of the GGO decreases? Usually, the Schwartz equation is based on the assumption that constant exponential tumor growth is the basic pattern of neoplastic proliferation.²² The doubling time for mixed GGOs has been reported to be 457 ± 260 days.²⁸ However, progression to a mixed GGO in a case where the pGGO decreases in size and a solid component simultaneously appears has not previously been reported. Moreover, the calculation of doubling times for each component in a mixed GGO has never, to the best of our knowledge, been performed prior to the current study. The doubling time for the solid component in case 1 was calculated based on the assumption that the initial size of the solid component was 0.5 mm, this because the thin-section CT images were taken not only by the single-slice CT scanner described above, but by a multislice CT scanner with the imaging parameters set at 0.5 mm \times 4 rows and image reconstruction performed at 1-mm intervals.

Whether pGGOs should be resected or followed up is controversial. Definite evidence of the natural history of pGGOs does not exist at present. However, based on the indirect corroboration described below, we suggest that close follow-up until the appearance of a solid component may be a valid option for the management of pGGO. First, most pGGOs are either atypical adenomatous hyperplasia (preinvasive lesions according to the 1999 WHO criteria), BAC (a noninvasive lesion), or minimally invasive adenocarcinoma.^{1,8,29} Second, 1 researcher⁷ has previously reported information concerning

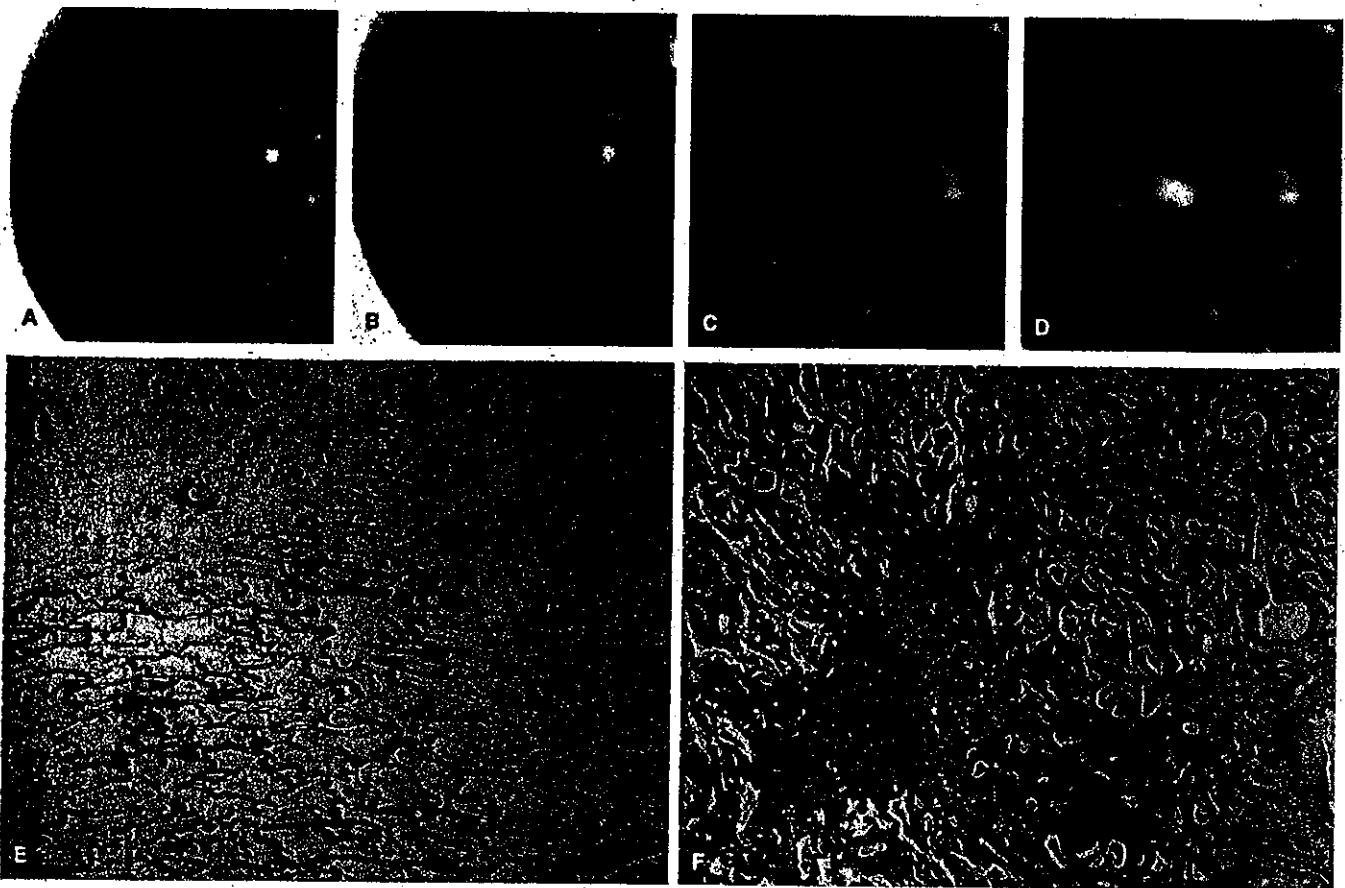


FIGURE 1. Case 1: Adenocarcinoma in a 69-year-old man. A, A faint localized increase in density was identified in segment 1 of the right upper lobe of the lung on a CT screening image obtained in December 2001. B, In retrospect, the opacity was also present on a CT screening image obtained in June 1998. C, Thin-section CT image obtained in December 2001 showing a pGGO in segment 1 of the right upper lobe of the lung. D, Thin-section CT image obtained in June 2002 shows a decrease in the size of the pGGO and the appearance of a solid component. E, Medium-magnification image of the pathologic specimen (H&E staining, $\times 40$). Thickening of the alveolar walls as a result of the tumor cells is visible. F, Medium-magnification image of the pathologic specimen (H&E staining, $\times 40$). Severe narrowing of the alveolar space from the thickening of the alveolar walls and an area of collapse-fibrosis with active fibroblastic proliferation are visible. A right upper lobectomy was performed in January 2003. The lesion was diagnosed as an adenocarcinoma, 17 mm in diameter (Noguchi type C). The size of collapse-fibrosis was 2 mm in diameter.

the natural history of pGGOs after conducting a long-term follow-up study lasting more than 2 years. Five of the 19 cases of pGGOs were diagnosed as lung cancers, that is, 5 BACs (1 case had 2 BACs) and 1 adenocarcinoma, after a mean follow-up of 61 months. Although the patient with adenocarcinoma was followed up for 124 months, personal communication with the author revealed that his lung cancer was of pathologic stage IA and that the size of the central fibrosis of the adenocarcinoma was less than 3 mm in diameter. We have also experienced 2 other pGGOs that developed into mixed GGOs after a 1-year and a 3-year follow-up period, respectively (unpublished data). These lesions were diagnosed as pathologic stage IA adenocarcinomas, and the size of the central fibrosis was 1.5 mm and 2 mm in diameter, respectively. Regarding the relationship between central fibrosis and prognosis, our re-

search team³⁰ previously reported that 21 out of 100 patients with a lung adenocarcinoma that was 3 cm or less in diameter and which had a central fibrosis of 5 mm or less in diameter had a 5-year survival rate of 100%. Therefore, the adenocarcinoma follow-up cases described above and in this study were thought to be minimally invasive, allowing the possibility of a cure. Third, the adenocarcinoma cases with mixed GGOs did not experience any relapses or deaths, even though the solid components of the GGOs became larger but remained less than 50% of the mixed GGO nodule, this from the standpoint of the GGO's length,³¹ the vanishing ratio of GGO¹⁰ ("air-containing type"), and the volume of the GGO.⁹ Finally, adenocarcinoma pGGOs tend to grow slowly, as the mean doubling time of pGGOs has been reported to be 813 days²⁸ or 880 days.¹² In addition, one-fourth of the GGOs in 1 study were

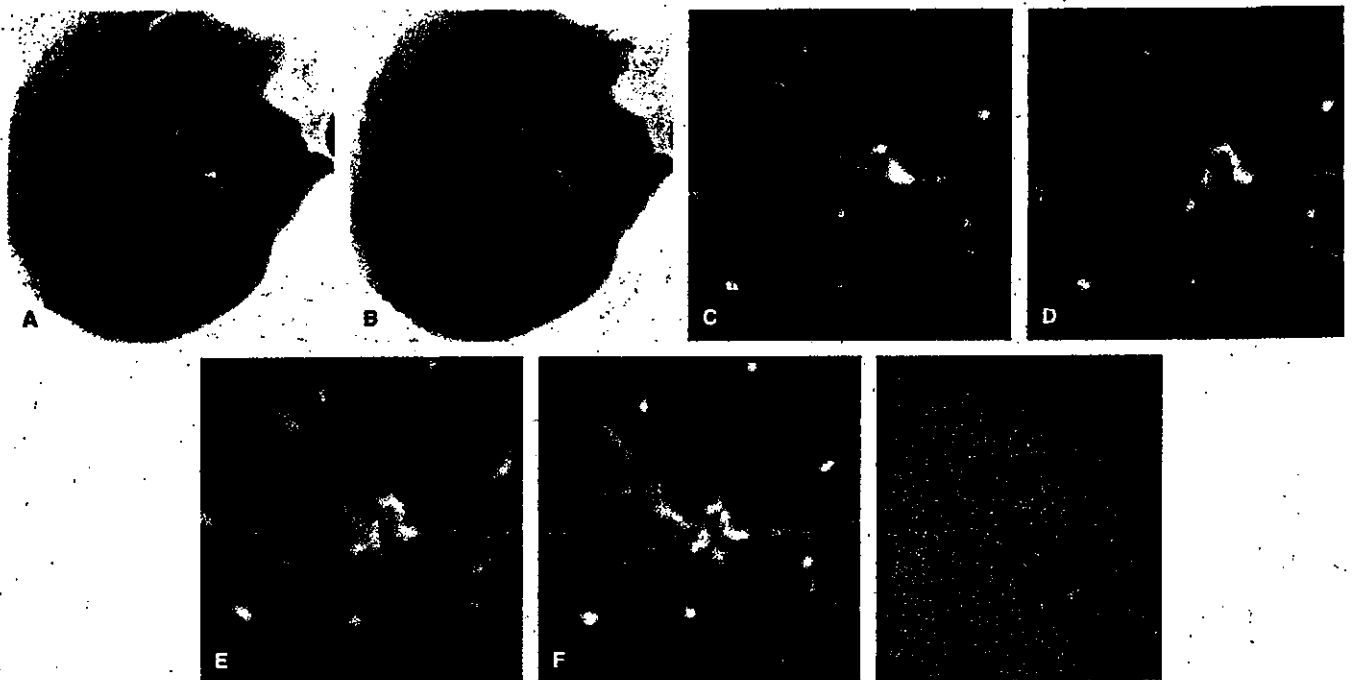


FIGURE 2. Case 2: Bronchioloalveolar carcinoma in a 69-year-old man. A, A faint localized increase in density was identified in segment 1 of the right upper lobe of the lung on a CT screening image obtained in February 1999. B, In retrospect, the opacity was also visible on a CT screening image obtained in February 1998. C, Thin-section CT revealed a pGGO in segment 1 of the right upper lobe of the lung in March 1999. D, Thin-section CT image obtained in February 2000 showing a pGGO with a small solid component. E, Thin-section CT image obtained in February 2001 showing a decrease in the size of the pGGO and a slight increase in the size of the solid component. F, Thin-section CT image obtained in February 2002 showing a larger decrease in the size of the pGGO and an increase in the size of the solid component. G, Low-magnification image of the pathologic specimen (H&E staining, $\times 5$). The foci of alveolar collapse (asterisks) are shown. A right upper lobectomy was performed in May 2002. The lesion was diagnosed as a bronchioloalveolar carcinoma, 15 mm in diameter (Noguchi type B).

stable after a mean follow-up period of 16 months,¹⁷ whereas half of the pGGOs in another study showed no change in size after a median follow-up period of 32 months.⁷ Therefore, the classification of some pGGOs may be affected by an overdiagnosis bias.

This study has some limitations. First, the period of pGGO development was not accurately assessed because only thick-sectioned screening CT images were available for the unidentified phase. Therefore, the partial volume effect affected the detectability of small faint opacities on screening CT images. Multislice CT imaging using a narrow collimation and thinner reconstruction images may reveal the natural history of pGGOs more precisely. Second, measurements made with a pair of calipers to calculate doubling times may lead to measurement errors. Although technical advances have been reported,^{32,33} we did not have any commercial software for volume measurements. Third, our study cohort was very small. At the start of the helical CT screening project, surgery without follow-up tended to be recommended in cases with pGGO. After knowledge of pGGOs had accumulated (ie, that most pGGOs consisted of preinvasive, noninvasive, or minimally invasive lesions), our treatment procedure changed.⁸ Now, resection

is only 1 option, not the only option, as in the past. Because of this, resection data cannot always be obtained, and the number of cases was small as a result.

In conclusion, the natural history of pGGOs detected by helical CT screening for lung cancer was partially revealed. A classification for pGGO progression was proposed based on thin-section CT images obtained during the follow-up phase. The pGGOs of lung cancer nodules do not only increase in size or density, but may also decrease rapidly or slowly with the appearance of solid components. Close follow-up until the appearance of a solid component may be a valid option for the management of pGGO.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Fumio Shishido, MD, PhD (Department of Radiology, School of Medicine, Fukushima Medical University) for his encouragement. We also wish to thank the pathologists who assisted in this study: Yoshihiro Matsuno, MD (National Cancer Center Research Institute), Tomoyuki Yokose, MD, and Genichiro Ishii, MD (National Cancer Center Research Institute East). We also thank the physicians, the

technical staff, and the administrative staff of the Anti-Lung Cancer Association in Tokyo.

REFERENCES

1. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, et al. Localized pure ground-glass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:323-329.
2. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest.* 2002;121:1464-1467.
3. Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, et al. Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:465-469.
4. Yang ZG, Sone S, Takashima S, et al. High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1399-1407.
5. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1053-1057.
6. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer.* 2001;33:17-25.
7. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:386-393.
8. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground-glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1635-1639.
9. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung: a predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:278-284.
10. Kondo T, Yamada K, Noda K, et al. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer.* 2002;36:49-57.
11. Austin JM, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lung: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology.* 1996;200:327-331.
12. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:763-768.
13. White CS, Romney BM, Mason AC, et al. Primary carcinoma of the lung overlooked at CT: analysis of findings in 14 patients. *Radiology.* 1996;199:109-115.
14. Gurney JW. Missed lung cancer at CT: imaging findings in nine patients. *Radiology.* 1996;199:117-122.
15. Koizumi N, Sakai K, Matsuzaki Y, et al. Natural history of cloudy zone of pulmonary adenocarcinoma on HRCT [in Japanese]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1996;56:715-719.
16. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology.* 1996;199:485-488.
17. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:817-826.
18. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology.* 1999;212:61-66.
19. Li F, Sone S, Abe H, et al. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology.* 2002;225:673-683.
20. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology.* 1996;201:798-802.
21. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association project. *J Clin Oncol.* 2002;20:911-920.
22. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer.* 1961;14:1272-1294.
23. Travis W, Colby T, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors.* Berlin: Springer; 1999.
24. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer.* 1995;75:2844-2852.
25. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:325-328.
26. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology.* 2003;226:756-761.
27. Benjamin MS, Drucker EA, McLoud TC, et al. Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology.* 2003;226:489-493.
28. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol.* 2000;73:1252-1259.
29. Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1601-1606.
30. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:893-897.
31. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology.* 2001;220:803-809.
32. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, et al. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology.* 2000;217:251-256.
33. Ko JP, Rusinek H, Jacobs EL, et al. Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT-phantom study. *Radiology.* 2003;228:864-870.

日本医事新報

No. 4178 2004年(平成16年) 5月22日 日本医事新報社 http://www.jmedj.co.jp/

肺癌検診の現状と問題点……………江口研二(1)
嚥下障害のプライマリケア……………伊藤裕之(10)
ニュース 社会保障費の抑制で中期目標を建議―財政制度等審議会……………(63)

学術

- ◇術後痛の管理と対応……………佐藤健治(22)
- ◇連載/不妊医療―医師と患者のあいだには⑧……………吉田耕治・放生 勲(28)
- ◇日常診療メモ……………河野信博(27)

グラフ

一週一話

- ◇成人鼠径ヘルニア(上)……………堀 孝吏(33)
- ◇臍管内腫瘍の治療方針……………藤田直孝(85)

- MEDICAL ESSAYS (39-48)
- ◇科学者と病……………高橋正雄◇幼少時代……………加藤正直◇野鳥徒然草(三三)……………岩本和雄◇倭の五王……………狩野健一

- 書評……………中島健二・酒井 紀(49)

時論

- ◇日英の死亡診断書の比較にみる日本の死因決定制度の問題点……………黒木尚長(55)
- 人―寺岡 暉氏(日本医師会副会長)……………(78)
- 医事案内……………(102)

ニュース (63-80)

- ◇自民部会、潜在的国民負担率での目標設定に反対
- ◇高齢者医療制度で厚労省が論点メモ(医療保険部会)
- ◇軽度要介護者への予防給付を提案(介護保険部会)
- ◇特区法改正案が参院で審議入り
- ◇総務省が自治体病院のあり方で検討会
- ◇一般用医薬品の販売見直しで部会設置(厚科審)
- ◇厚労省が「社会保障の給付と負担の見直し」公表

- 質疑応答 (86-101)
- 〔内科〕睡眠と頭痛/皮下脂肪・内臓脂肪を規定する因子/ヨード大量摂取と甲状腺疾患/関節リウマチとリウマチ性多発筋痛症〔整形外科〕先天性内反足の矯正・固定・装具/肋骨の骨硬化像〔小児科〕成人の麻疹・水痘重症化/溶連菌健康保菌者への予防投薬の是非〔心身医学〕心因性疾患によるセック

- スレス〔解剖学〕表情筋の起始・停止部の解剖学的特徴〔看護学〕急性期の身体拘束〔社会保険〕老人保健拠出金の支払い拒否〔医事法制〕医療事情と第二薬局/中絶と配偶者の承諾/医道審議会の手続き〔雑件〕ピレアの育て方/日ソ中立条約の結果/オリブ油の種類/科学工作キット/カーテンの採寸
- ◇患者さんの心をつかむ―ED治療にとりくむ病院(佐藤嘉一・阿部輝夫)……………(C1)

肺癌検診の現状と問題点

△於・臨床予防医学研究会▽

東海大学内科学系呼吸器内科学
オンコロジーセンター

教授 江^え 口^{ぐち} 研^{けん} 二^に

【はじめに】

厚生労働省の研究班報告では、胸部写真による肺癌検診は、精度の高い組織での症例対照研究から肺癌の死亡リスクを減少させるが、新たな検診方法の開発と評価が必要と位置づけている。世界に先駆け本邦で始まった低線量CTによる検診では、胸部写真に比べ肺野型の小型肺癌を数倍多く発見する。しかし、この方法が肺癌による死亡率を減少させるか否かは現在研究が進行中であり、まだ証明されていない。

肺癌をめぐる 社会的な動向

厚生労働省の統計により、と、二〇〇一年一年間に約五万七〇〇〇人が肺癌で亡くなられています。

癌の部位別では、男性で肺癌が

癌死亡率の第一位になって、女性では胃癌、大腸癌に次いで肺癌が三位になっています。実際には、まだこういう傾向が二〇一五年ぐらいたままで続くだろうと予想されています。

◆キーワード

肺門型肺癌
肺野型肺癌
肺癌検診
低線量CT
小型肺癌

喫煙率に関しては、肺癌の男性でも低くなったとはいえ四三%、女性でも一三%と報告されています。日本ではこのまま喫煙率が低下しなければ、肺癌の患者も今後減らないと考えられています。

禁煙運動が随分徹底しているイギリス、アメリカの、特に男性の肺癌は死亡率が頭打ちから低下傾向に入っています。日本ではまだ低下傾向はみえないので、喫煙率がこのままであれば肺癌も減らな

いだらうと考えられます。新聞報道によると、中学一年生で喫煙経験のある人が男子生徒で二二%、女子生徒で一五%という

ことです。若年者の喫煙は肺癌のリスクが高くなるということが疫学的にも証明されています。現在の若年喫煙世代が今後二〇一三〇年後に、肺癌のみならず慢性肺疾患などに苦しむ可能性があり、社会的に非常に大きな問題だろうと考えています。

臨床的な肺癌発生日位を考えると、太い気管支にできる肺癌（肺門型肺癌）、すなわち扁平上皮癌の数は減ってきて、末梢に発生する腺癌が増えているというのが世界的な傾向です。

中枢の太い気管支にできる肺癌の場合には喀痰細胞診により早期癌がみつかるのですが、肺野型肺癌は喀痰には細胞が出にくいので、画像で小さい異常影として早期発見するしかないわけです。肺野型肺癌が増えるということは、画像の新しい方法論を開発しないといけないということになります。

胸部写真による肺癌 検診の成績と評価

胸部写真による検診の精度とその評価については、一九九七年に

厚生労働省のがん研究助成金による研究班(久道班)が文献を体系的にレビューして報告しました。

従来の胸部写真による検診では、精度の高い検診を行っている団体の成績では、検診群で肺癌の死亡率が低下している可能性が示されました。さらに肺癌検診は新しい方法論が必要であり、その方法論の有効性に関する合理的な評価が必要であるということです。

この頃、厚生労働省による老健法下の肺癌検診補助が一般財源化され、胸部写真による肺癌検診実施は各自自治体の主体性に任せることになったわけです。

肺癌検診に関して、一九七〇—八〇年代に欧米で五本の無作為比較試験が行われています。これは検診群と非検診群に受診対象者を無作為に割りつけ、前者の群の肺癌による死亡率が低下しているかをみた試験です。

集団検診の究極的な目標(有効性)は、検診受診者の肺癌による死亡率が有意に減少するということです。詳細は省きますが、前述の欧米での五つの比較試験ではす

べて肺癌による死亡率は非検診群と比べて差がないという結果でした。

米国のChest誌の肺癌ガイドライン特集によると、現在でも胸部写真および喀痰細胞診で無症状の人をスクリーニングすることは推奨しないとされています。世界的なコンセンサスとしては、胸部写真による検診に公共資金を投資して集団検診を行うことには意味がないとされています。

日本では老健法下に全国的な肺癌検診が行われていたわけですが、一九九九年、厚生労働省が研究助成金によるケースコントロールスタディ(症例対照研究・藤村班)が行われました。胸部写真による肺癌検診を精度高く実施している五グループについて、性・居住地をマッチさせた非受診肺癌例を対照とし、胸部検診受診肺癌例の死亡リスクをみたのです。肺癌発見

前一年以内に検診受診していた人は、受けていなかった人に比べて四六割、有意に死亡リスクが減少するというものでした。したがって、胸部写真による精

度の高い検診を行っているグループは、肺癌による死亡リスクを確かに減らしているだろうと考えられています。

ところが、外国の人たちはこれでは納得しません。症例対照研究(ケースコントロールスタディ)はあくまでも後ろ向き(Retrospective)解析する研究なので、いろいろなバイアスが入ってくる。前向き(Prospective)無作為比較試験の結果のほうが精度が高いということになります。日本では無作為比較試験はありませんので、これだけでは世界を十分に納得させるデータではないということです。

胸部写真による検診での肺癌発見率をみますと、日本対がん協会(一九九九年)では、男性一一四万人、女性一八五万人、計約三〇〇万人が検診を受けています。要精査率では二一三%。発見肺癌は、男性〇・一一%で、人口一〇万対では一一〇人です。女性では〇・〇四%で、人口一〇万対四〇人、すなわち一〇万対七〇人ぐらの肺癌を発見しています。

検診の対象を重喫煙者などの高危険群に絞るのか、あるいは住民検診などとするかによっても肺癌発見率は大きく変わるので、各検診団体の肺癌発見率のみを比較することはあまり意味がありませんが、平均的な検診成績と思われる。

平成一三年度厚生労働省の癌検診事業報告では、肺癌検診の発見率は〇・〇五%で、全国平均にするともう少し数字が落ちます。問題は、発見肺癌の中でI期の割合が約二一三割というのが全国的な平均です。発見肺癌の半分以上は進行癌であるというのが肺癌検診の現状です。

低線量ヘリカルCTによる肺癌検診

「東京から肺癌をなくす会」(Anti-Lung Cancer Association: ALCA)は、一九七五年に国立がんセンターの内視鏡部長だった池田茂人先生が作られた会員制の検診団体です。一九九三年、この会で低線量のヘリカルCTを肺癌検診に導入する試みを国立が

んセンターグループが始めました。その理由は、一つは、やはり胸部写真で見落としとか見逃しが多いこと、末梢型の肺癌が増えていくこと、さらに以前からX線の断層写真などに比べても、肺野結節の発見能は〇〇画像のほうが高いということですが。

通常〇〇の被曝線量がかなり多かったです。撮影電流を普通一五〇mAから五〇mAに減らして撮ると、低線量〇〇の被曝線量は普通〇〇の約一割に減らすことができます。しかし、普通の胸部写真に比べると一〇倍ぐらいの線量です。低線量のヘリカル〇〇は間接胃X線写真と同じぐらいの被曝線量になっています。

いまではこの五〇mAよりもっと減らして、二〇mAなどで撮っている所がありますので、もう少し被曝線量は低下しています。

連続撮影で、撮影時間が一呼吸一〇秒息止めをすれば、肺尖から横隔膜まで撮れてしまいます。さらに自動診断支援システムの開発には、〇〇などのデジタル情報が非常に役に立ちます。

「東京から肺癌をなくす会」は会員制で年に二回検診をします。ハリスクの人を対象として、会員の八割以上は重喫煙者です。

一九七五年から九三年までの期間、喀痰細胞診と胸部写真で検診をしました。延べ二万六〇〇〇人ほどで、人口一〇万対では一六八人(〇・一七%)の肺癌発見率です。発見肺癌の五年生存率では四九%でした。九三年からは検診〇〇を加えています。二〇〇二年までに延べ一万五〇〇〇人が検診され、発見肺癌は人口一〇万対四二九人(〇・四三%)です。発見肺癌の五年生存率は八〇%弱です。

重喫煙者の喀痰細胞診で、肺門型の太い気管支の扁平上皮癌が早期に六名発見され、検診発見肺癌の約一割です。やはり重喫煙者を対象とした検診の場合には、亜区域までの太い気管支に発生する肺門型早期肺癌が含まれますので、喀痰細胞診という検診の方法も決して捨てられないと考えています。

発見方法では胸部写真でみつか

った肺癌一五例のうち、全部がヘリカル〇〇で発見されています。逆にヘリカル〇〇でみつかった三人の肺癌は、胸部写真では発見できなかったわけです。「〇〇検診が、きつと早期のものをたくさんみつけるに違いない」ということで、大いに力を得ました。

同じ集団に検診を繰り返してやっつけていけば、おそらく初回の検診のあと、次第に発見肺癌の数は少なくなってくるだろうと考えられます。一九九三年にヘリカル〇〇を導入してからの「東京から肺癌をなくす会」のデータを、九六年まで、それから九七、九九年、二〇〇〇、二〇〇二年ということで三年ごとに区切ってみます。発見された肺癌の数は三年ごとでもあまり変わらないのです。

組織型では、最初は腺癌が多い。第II期も腺癌が多い。第III期になると、また扁平上皮癌などが出てくるということがあります。同一集団の繰り返し検診では、おそらくゆっくり発育するような肺癌は最初の時期にたくさんみつかって、その後は速いスピードで出

てくるような肺癌が出てくるだろうというようなことが想定できます。

発見肺癌の原発巣の平均径は約一五mmでしたが、最近逆になん少しか大きくなっています。

もしこの傾向が続くようであれば、発育速度の遅いものをベースラインの検診の時期に刈り取って、同一集団の六カ月ごとの検診でごく一部の発育速度の早い肺癌がみつかるのか考察されます。まだ結論的なことはいえません。

このほかにも、国内・国外で十数団体が体系的な低線量〇〇検診を行っており、英文、邦文の論文として報告されつつあります(表1)。

前述したように、検診対象をどのような人にするかで肺癌発見率は異なりますが、低線量〇〇検診を重喫煙者などの高危険群だけではなく住民検診などにも応用すれば、胸部写真より約三倍から数倍多く発見され、発見肺癌の約七割以上はI期であること、末梢型腺癌が多いことなどが判明しました。

表1 低線量CTによる肺癌検診の報告

団体(施設)	ALCA*	信州	日立	Cornell	Mayo	Milano
出典	Sobue JCO '02	Sone BJC '01	Nawa Chest '02	Henschke Lancet '99	Swensen Rad '03	Pastorino Lancet '03
対象人数	1,611	5,483	7,956	1,000	1,520	1,035
年齢(歳)	40~79	40~74	50~69	60~	50~85	50~84
性別(男, %)	88	54	79	54	52	71
喫煙者(%)	86	(男79 女7)	(男77 女4)	all(10p-y<)**	all(30p-y)	all
発見肺癌(%)	0.87	0.40	0.44	2.5	2.7	1.06
I期(IA)(%)	78(71)	100(88)	89(78)	83(60)	85(78)	55
平均径(mm)	19.8	15.1	17.0	10.0(2~45)***	15.0	

*ALCA:東京から肺癌をなくす会, **10p-y:10箱年(1日の箱数×年数), ***メジアン(レンジ)

やはり、比較読影は非常に重要であり、「 \square 」という新しい検診画像の読影で新しく開始する場合には、すでにいくつかのグループから公開されている「 \square 」検診発見肺癌のCD-ROM画像を学習するなど、コツと注意が必要です。

低線量ヘリカルCTによる肺癌検診をどのように評価すべきか

癌検診一般について有効性の検証というのは、できるだけバイアスを除いて考えなければいけないのです。日本での検診では、胃癌でも子宮癌でも無作為化比較試験はやっていませんので、常にこういう批判はあったわけです。それでも実際には死亡率が有意に大き

く減ってくれば、これは無作為化比較試験をやらなくても明らかに有効性の説得力が増します。残念ながら肺癌の場合は、いまはまだ検診の方法論の検証でそれほど差のついたものはないということになります。

どういうバイアスがかかってくるか。低線量「 \square 」検診で発見された肺癌の集団だけを追いかけていって、そのグループは生存率が非常によいから、低線量「 \square 」検診の方法論はよいという論拠は成立しないということですが、lead-time bias、検診群

は、見かけ上、その後の生存期間が長くなるようにみえるけれども、観察開始時点が早くなるだけであって、実際の臨床経過というのは非検診群と変わっていない。症状の出る前の、介入時期が早いことで、検診発見肺癌というのは当然治療後の生存期間が長くなるようにみえるだけだということになります。

次に length-bias、ゆっくり増殖する、スピードの遅い腫瘍ほど一年一回の検診でみつかると。スピー

ドの速い、予後の悪い肺癌というのは、一年間の検診の合間に発見されて、すぐに死んでしまう。ですから、検診と検診との間で発見される肺癌の予後の悪いグループは自然と取り除かれてしまいますので、検診で発見された肺癌だけの子後を見ていくと、見かけ上良好にみえるということですが。

それから overdiagnosis、甲状腺癌とか前立腺癌などでもあるように、剖検してみたら癌があった。だけどその患者さんは違う原因で死んだので、その癌が死因ではないというようなものです。「癌もどき」というようなものも含まれていますが、検診発見肺癌の中に悪性度の低いものが含まれている。顕微鏡でみて、組織は癌なのだけれども生物学的には非常に悪性度が低くて、何十年も体の中で共存しているような癌がある。そのようなものをたくさん含む可能性があるということですが。

低線量「 \square 」の有効性の証明ということにつき、一つは無作為化比較試験ですが、日本では組織力、資金、期間などの問題で行われて

表2 小型肺癌—治療と予防へ向けての考察

<p>○低線量ヘリカルCTのスクリーニングへの導入により、治りうる時期の末梢型肺癌が多く発見されるようになった</p> <p>検診の再評価と方法論の確立</p> <p>確定診断法の確立</p> <p>縮小手術の対象の標準化</p>
<p>○末梢型肺癌における <i>In Situ Carcinoma</i> (非浸潤癌) の切除例が集積されてきた</p> <p>前癌病変・上皮内癌・浸潤癌の生物学的な解析</p> <p>末梢型肺癌の高危険群の同定</p> <p>リスク因子解析から予防対策への break through</p>

いません。

また無作為化比較試験ではCT機器が約一〇年という追跡期間に随分進歩するから、旧いシステムの臨床試験は参考にならないのではないかとこの醒めた意見もあります。

いまは大規模な、前向きのおおの肺研究が厚生労働省の研究班(鈴木班)で行われています。比較試験ではありませんが、数年のうちには数万人規模の低線量CT検診

受診例の肺癌による死亡率などがまとめられると期待しています。

アメリカでは二〇〇二年の九月から無作為化比較試験が始まりました。この目標は肺癌による死亡率の減少にCTが有用であるかどうかということ、米国立がん

研究所(NCI)がスポンサーになって、五五〜七四歳の喫煙者五万人を対象に、低線量CT検診をする群と、胸部写真を受ける群の二群に無作為に割りつけます。最終的に二〇〇九年まで追跡して、低線量CT群の肺癌死亡率が胸部写真群と比べて差がある

か否かというのをみます。全米の二六施設が参加し、検診は三年間で止めて、追跡していく計画で、すでに五万人の予定数の受診者は集まったそうです。おそらく二〇〇九年になれば、もしかしたらCT検診でも死亡率は改善しないという答えになってしまいかも

しれません。それまでに日本としてはcohort研究など多角的に成果を蓄積していく。また、喫煙者だけではなく、非喫煙者も検診をしている日本で、いろいろな分析データを出していくべきだろうと考えています。

それから、これはCT検診とは直接は関係なかったのですが、やはりNCIの研究プロジェクトに「SPORF(Specialized programs of research excellence)プロジェクト」というのがあります。将来的には非常に重要な研究になるのではないかと思います。米国の複数のグループが、重喫煙者を対象として経時的に気道のCT scan(異型)とか非浸潤癌を追跡する」というような前向き cohort 研究をやっています。だいたい一万人規模で、血液の検体、喀痰の検体を経年的に保存する。そして肺癌の危険因子としての遺伝子解析などを行う目的で、一九九六年頃から始めています。やはり一〇年ぐらい続くそうです。

最近では、アメリカではこれらの研究に低線量CTを加えて、遺

伝子解析、蛋白解析なども組み込んでいます。今後の検診は、癌危険因子などを同定するということまで研究に含めることが重要です。

わが国でも、先進的な研究を志向するグループはあるのですが、資金や垣根で皆がまとまってできないことや、個人情報保護と遺伝子情報取り扱いなどの整合性の問題など、克服すべきことが山積しています。

まとめ(表2)

現状では、この低線量CTによる検診が導入されたことにより、確かに小型肺癌、特に末梢型腺癌がたくさんみつかってきています。低線量CT検診をどうやって方法論として確立するか、有効性をどのようにみるかということが大きなテーマです。

それから、小型の陰影がたくさんみつかってきて、それをどうやって確定診断するか。いままでの気管支鏡で生検するということが、一cm以下の結節ではなかなか難しくなってきました。限られ

た施設では○ γ 透視を使ったりして、気管支鏡の生検を試みるところもあります。胸腔鏡生検も含め、どのような形で確定診断を取ったらよいのかというのはいま検討中です。

外科の先生方は治療として胸腔鏡で縮小手術をどこまですればよいのかというようなことが、いま問題になっています。

病理面や病因論からも、非常におもしろいことが出てきています。高分解能の γ で透けてみえるような限局性のすりガラス陰影が前癌病変だと考えられています。

それから上皮内癌、浸潤癌という、例えば大腸癌などで adenoma から carcinoma になるということが多段階遺伝子変化によって起こってくるかとされますが、肺癌でも肺癌の中に低線量の γ 検診で見つかってくるような小さなすりガラス陰影の中に前癌病変と考えられるものが含まれています。

そういう非常に特殊な γ 画像を示すような腺癌を解析することによって、末梢性肺癌の高危険群の同定、将来的にはタバコ以外の

危険因子の解析から、予防への対策を進めていこうというのがいまの低線量の γ 検診の現状です。

最後に、低線量の γ による肺癌検診について、日本肺癌学会集団検診委員会や胸部 γ 検診研究会の専門家などが集まり、現時点での専門家の見解を最近まとめました。「低線量の γ 肺癌検診に関する合同委員会の見解二〇〇三」というものです。金原出版の「肺癌取扱規規約」の改訂第六版に掲載されています。

肺癌検診の位置づけから、低線量の γ 検診の方法、特に多検出器 γ について、検診の間隔、診断基準、精査の標準化、精査機関の基準を明らかにしています。

精査後の追跡方法、一年に何回、高分解能の γ で影を追跡するかといったようなことにも言及しています。

さらに精度管理のあり方、受診者に対するインフォームドコンセント、それから最後には、control 研究の続きのようなことですが、各地で行われている低線量の γ による肺癌検診のデータを多角的に

検討可能にするため、全国共通の低線量の γ 検診のデータベースを作るといようなことが盛り込まれています。

ご一読の上、ご意見をいただければ幸いに存じます。

交 交 見 交

森成(元・司会・横浜通信病院) 江口先生、どうもありがとうございます。

日本ではあまり疑問を感じられていないようですが、世界的にみた検診のあるべき姿というのは、もう少し時間をかけないとコンセンサスを得られないのかということ、それからやはりいままでのレントゲン検診に比べて、 γ を取り入れた検診というのは結果に格段の差があるというようなことをききようはお話しいただいたわけです。

何か質問があれば、どうぞ。 及川(孝光・UFJ銀行東京本部健康管理センター) 江口先生、とてもまとまった、まさに私が悩んでいたところをかなりよくまとめていただきました。本当に参考になりました。

一、二お聞きしたいのですけれども、私どもの施設も直接撮影をかなり念入りに、なるべくダブルチェック

クして、ちょっと疑わしい影に関してはできるだけ γ へ持っていくような指導をほかのドクターにもして、実際にかなり小さい癌もみついていることは事実なのです。

いまここで、先生のデータで、最終的に γ で確定診断できた時の大きさが確か一〜二cmぐらいの間ということでしたが、そうだとすると、たぶん一cm大くらいだと普通の写真でも割合出てくる大きさではないかと思っております。

江口 約一・五cmぐらいですね。 及川 そのぐらいになってくると、ブレインの写真でもよくみれば検出可能ではないかという印象があるのですが、その辺はどうなのでしょう。

江口 実際の肺癌発見率は γ のほうが胸部写真よりも二〜三倍高いということは、例えば心臓の陰に隠れているとか、場所の問題もあると思います。それからやはり濃度の問題もあって、極端なすりガラス陰影みたいなものは、普通の胸部写真では例えば肺野にあってもみえないことが多いのです。

さらに重要なことは、最初のスクリーニングに低侵襲の γ を使うというところで、胸部X線写真でチェックした例を γ に回すということではないのです。

及川 それから、もっと小さいも

のは当然のことで五mmとかの陰影がみつかるわけですね。その時のフォローアップなのですが、この間隔は非常にコストがかかるものだから本人負担が発生しますし、どの程度の間隔であとを追っていったらよいか、あるいは生検に回したらよいかを迷うところなのですが、いまの新しい診断基準にはかなりその辺まで書いてあるわけですか。

江口 数年間以上、国内のたかさんのグループがそういう悩みを持ちながらフォローアップしています。つまり、異常影がみつかって、その時点では例えば1cm以下、あるいは1〜5mmまでの非常に小さい影とします。高分解能のCTでも開胸して生検するほどの癌らしさはないというようなことで、それではフォローアップしようということになるわけですか。

その場合に、以前にやっていた方法では、充実性陰影の場合は期間的に一〜二カ月後にまた高分解能のCTを撮るといふように間隔を短めにしてフォローアップするのです。一方、限局性すりガラス陰影は、短期間では影はほとんど変わらないのです。三〜六カ月という長い間隔で高分解能のCTをフォローアップしようというものが、標準的なフォローアップ方法です。そうやってみて、限局性すりガラス

ス陰影はあまり変わらないので、最近ではもっと間隔を開けてよいという意見が多くなっています。充実性陰影の場合は、フォローアップは大体一〜二年の間隔けるといふことで

合同委員会では、精査後のフォローアップは、精査機関、専門の病院で診療として実施すべきという委員が多かったです。

及川 専門医療機関に回すタイミングというのは、やはり動き出した時という判断でしょうか。それとも固定した状態でも一回は先生のほうの施設とか、そういう所に生検をお願いするほうがよろしいのでしょうか。

江口 いったんフォローアップ、追跡になるといふことは、一度精査の段階を過ぎるわけですね。その時点で精査機関と連絡のよい検診機関であれば、また戻してもらって自分たちの所で追いかけるということも可能かもしれません。

及川 ありがとうございます。それから、先生が関与していらっしゃる「肺癌をなくす会」のスモークキングに対する介入はどうなのでしょう。要するにヘビースモーカーを対象にしているわけですね。その人たちに對して禁煙は指導しているのでしょうか。それともそのまま経過をみているだけなのでしょうか。

江口 これは言い訳をするわけではないのですが、設立当時は、年に二回、会員の方と医師との交歓会をやって、禁煙を一所懸命勧めていたのです。

ところが会員になる方というのはタバコを吸っている分の安全費として会費を払っているということなので、「会員に入っているから、安心してタバコが吸えるんだ」という人が非常に多くて(笑)、なかなか難しいものです。

及川 そうですか。わかりました。江口 職域検診の時にCTの上でCTE₃がたくさんあるような、いわゆる肺気腫を疑わせる人については、本人にその写真をみせると禁煙対策として効果的であると推進している検診グループもあります。少なくとも視覚的には、普通の胸部写真で一所懸命説明するよりはCT画像で説明したほうが、CTE₃とか肺の傷みについては一般の人にはよくわかるだろうと思います。

及川 ありがとうございます。村田(純一郎・保健同人診療所)大変貴重なご研究の発表をありがとうございます。私のほうは一日ドックというのを昭和三七年からやっています。昔は一日六名だったのですが、いまは九名を一日の午前・午後で診ているということ、胸部は平面二方向で

撮っています。年間一〇〇名ぐらいいを診ていますが、去年は一例の早期癌を発見しました。これは私が最初に診て、呼吸器科の先生が診て、私が二回診るといふことで、三回も目を通して行きます。これは呼吸器科の先生がフリーパスをして私のみつけたという症例です。

そういう立場で、例えば私は日本内科学会の関東地方会に時々出ていますが、いろいろな症例をみせてくれますけれども、脳に転移が起きて、そして「おかしいな」と思って肺をみたら肺癌があったと。その最初のスライドの写真を見ると、間違いなく肺癌なのです。そういうものがわからないドクターが大病院の中にも多数いるのではないかと。

これは提言なのですが、そういうものを先生が中心になって、少なくとも外来の患者さんを診る以上は肺癌の検診ができるようなレベルに達していなくてはいけないということ提言していただきたいということが一つです。

もう一つは、間接撮影を実際に当所でも職場でやっているのですが、そこから出てくる肺癌というのは早期ではないのです。先生がおっしゃったように、半分は進行癌になっていますから。間違いなく進行癌が出ている。私はこれは意味がないのではないかと思うのです。そういう