

Table 3. Changes in Number of Lung Resections and In-Hospital Mortality According to the Type of Operation

Years	No. of resections	Pneumonectomy		Lobectomy		Segmentectomy or less	
		No. of operation	In-hospital Mortality	No. of operation	In-hospital Mortality	No. of operation	In-hospital Mortality
1987-1996	1,615	262 (16.2%)	16 (6.1%)	1,265 (78.3%)	27 (2.1%)	88 (5.4%)	3 (3.4%)
1997-2002	1,655	93 (5.6%)	5 (5.4%)	1,329 (80.3%)	7 (0.5%)	233 (14.1%)	0
Total	3,270	355 (10.9%)	21 (5.9%)	2,594 (79.3%)	34 (1.3%)	321 (9.8%)	3 (0.9%)

- The percentage of pneumonectomy cases markedly decreased;
- Perioperative management, including anesthesia, surgical techniques, and cardio-respiratory management, has improved;
- Many of our outpatients with a smoking history undergo detailed pulmonary function tests to decide the proper treatment;
- A perfusion scan is performed to estimate postoperative pulmonary function in borderline cases;
- The preoperative evaluation, such as stress echocardiography, is shared with a medical cardiac consultant to reduce the cardiac complications; and
- Great care is taken for diabetic patients not to develop severe complications. The preoperative hospital stay of patients is normally 1 or 2 days; that of diabetic patients is 4 to 7 days, because we strictly control the diabetic status not only after surgery but also before surgery.

Recent improved preoperative and postoperative care as described above could allow more patients to undergo surgery safely.

Others have noted the high operative risk of pneumonectomy. Ginsberg and the LCSG reported a high 30-day mortality of 6.2% for pneumonectomy [2]. We observed a 30-day mortality of 3.1% and an in-hospital mortality of 5.9% for pneumonectomy, which were also significantly higher than for lobectomy. As shown in Table 3, although the mortality of pneumonectomy has not changed, the percentage of pneumonectomy in our resected cases markedly decreased from 16.2% to 5.6%, which contributed to the improvement of our mortality rates. This resulted mainly because of the increasing detection of early stage lung cancer with the development of CT scanners and the aggressive employment of bronchoplasty to avoid pneumonectomy.

As shown in Table 4, the main cause of death shifted from BPF/empyema to pneumonia/ARDS. The decreased incidence of death because of BPF/empyema, which greatly contributed to the improvement of the mortality rate, was the result of two factors. First, as described above, the incidence of pneumonectomy cases is decreasing and consequently, the number of postpneumonectomy BPF has been reduced. Second, we have improved our treatment of BPF/empyema in the late period. We make a chest wall window immediately after BPF developments, even after lobectomy, in order to completely control

the infection of the intrathoracic cavity, because massive bleeding from the great vessels due to empyema easily leads to a fatal situation.

Many previous reports have described respiratory complications as a leading cause of death after pulmonary resection [2-5, 9], although none of these have described the detail of the respiratory failure. Among the deaths due to pneumonia/ARDS in our study during the late period, 83% were due to acute deterioration of ILD. All patients who developed ILD exhibited a small interstitial change on preoperative chest CT; therefore, the surgeon should check a preoperative CT to see if the patient has interstitial change and if so, should present the potential risks of acute deterioration of ILD to the patient and his or her family, and special care must be taken on postoperative management. When acute deterioration of ILD develops in the patient, the high-dose administration of steroids may be effective, as reported by Murray and colleagues [10]. Although the effect of this pharmacologic therapy is still controversial [11], an early diagnosis of interstitial pneumonia and the initiation of steroid therapy with mechanical ventilation will be mandatory to ensure survival.

In summary, recent postoperative mortality rates (30-day, 0.5%; in-hospital, 0.8%) in the treatment of lung cancer are quite acceptable. Patients after pneumonectomy showed significant high mortality as previously reported by others. Furthermore, even after lobectomy, proper management of the patient developing acute deterioration of ILD is required to improve the future outcome.

Table 4. Causes of Postoperative Deaths

Causes of deaths	No. of cases (%)		
	Total	Early period (1987-1996)	Late period (1997-2002)
Pneumonia/ARDS	21 (36)	15 (33)	6 (46)
BPF/empyema	19 (33)	18 (40)	1 (8)
Cerebrovascular accident	6 (10)	5 (11)	1 (8)
Cardiac event	4 (7)	4 (9)	0
Others	8 (14)	3 (7)	5 (38)
Total	58 (100)	45 (100)	13 (100)

ARDS = acute respiratory distress syndrome; BPF = bronchopleural fistula.

Table 5. List of Literature Describing Postoperative Mortality for Surgical Resections in Lung Cancer

Authors	Year	Years analyzed	No. of resections	30-day mortality	In-hospital mortality	30-day mortality according to the type of resection		
						Pneumonectomy	Lobectomy	Segmentectomy or less
Fryjordet et al [6]	1971	1949-1976	277	-	13.5%	-	-	-
Weiss [7]	1974	1961-1965	364	14.0%	-	17.0%	10.1%	0%
Ginsberg et al [2]	1983	1979-1981	2,200	3.7%	-	6.2%	2.9%	1.4%
Romano et al [8]	1992	1983-1986	12,439	4.1%	5.0%	11.6%	4.2%	3.8%
Deslauriers et al [3]	1994	1988-1989	783	3.8%	-	-	-	-
Wada et al [5]	1998	1994	7,099	1.3%	-	3.2%	1.2%	0.8%
Harpole et al [4]	1999	1991-1995	3,516	5.2%	-	11.5%	4.0%	-
Present report	2004	1987-2002	3,270	0.6%	1.8%	3.1%	0.3%	0.3%

References

- Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1456-64.
- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654-8.
- Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994;106(6 Suppl): 329S-330S.
- Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117: 969-79.
- Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:70-3.
- Fryjordet A, Klevmark B. Bronchial carcinoma. Results of treatment in 515 patients. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1971;5:92-6.
- Weiss W. Operative mortality and five-year survival rates in men with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1974;66:483-7.
- Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992;101:1332-7.
- Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complication of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982;82: 25-9.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
- Brun-Buisson C, Brochard L. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome: better late than never? *JAMA* 1998;280:182-3.

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^じ

【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ますと、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

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。

臨床的な肺癌発生部位を考えると、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

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

◇成人鼠径ヘルニア(上)……………堀 孝吏(33)

一週一話

◇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トレス〔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／オリーブ油の種類／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)……………(81)

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が見逃しが多いこと、末梢型の肺癌が増えていること、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○ γ 画像のほうが高いということでした。

通常の γ の被曝線量がかなり多かつたわけですが、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 γ の被曝線量は普通の γ 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 γ の間接胃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、CT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は、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(一・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 γ を加えています。二〇〇二年までに延べ一五五〇〇〇人が検診され、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

った肺癌二五例のうち、全部がヘリカル γ で発見されています。逆にヘリカル γ でみつけた三人の肺癌は、胸部写真では発見できなかったわけです。「 γ 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やっていけば、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 γ 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、最近は逆に少し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・国外で多数団体が体系的な低線量 γ 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 γ 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。

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という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。一九九九年、厚生労働省がん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になります。

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い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による肺癌検診に導入する試みを国立が

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、古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いう醒めた意見もあります。

いまは大規模な、前向きのコホート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で、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どう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、もしかしたらの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 dysplasia (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ことが重要で、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って、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、1cm以下の結節ではなかなか難しくなっています。限られ

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、コツと注意が必要だ。

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は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。低線量の \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高いから、低線量の \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だ。

まず、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見えるけれども、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見えるだけだということだ。

次にlength-bias. ゆっくり増殖する、スピードの遅い腫瘍ほど年一回の検診で見つかる。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だ。

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ふうなものです。「癌もどき」というふうな言い方もしていますが、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だ。

低線量の \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

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。その時のフォロワーなのですが、このフォロワーは非常にコストがかかるものです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、国内のたぐさんのグループがそういう悩みを持ちながらフォロワ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、それではフォロワーアップしようということになるわけです。

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1〜2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ワ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をフォロワーアップしようというのが、標準的なフォロワーアップ方法です。

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、最近ではもつ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、フォロワーアップは大体1〜2年の間隔けるといふことで

合同委員会では、精査後のフォロワーアップは、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 いったんフォロワーアップ、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か。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。その人たちに禁煙を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CT値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、CT値とか肺の傷みについては一般の人に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。年間一二〇〇名ぐらいを診ていますが、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、三回も目を通して居るのです。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学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ます。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

た施設では()透視を使ったりして、気管支鏡の生検を試みることもあります。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()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るとされるとされますが、肺癌でも肺腺癌の中に低線量()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()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()検診の現状です。

最後に、低線量()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()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()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

取扱い規約』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()検診の方法、特に多検出器()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()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、cohort

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()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()検診のデータベースを作るという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 見

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、()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ょうはお話しいただいたわけです。

何かご質問があれば、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て、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

クして、ちょっと疑わしい影に關してはできるだけ()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()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いくと、プ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()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()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()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

タはすごく貴重だと思っております。ただ、その場合には、同一集団の繰り返し検査でない、なかなかそのデータというの解釈が非常に難しくなります。

研究的な意義としては、ある地区で経年的に、同意をとってほとんどの人に参加してもらい、何年後にその結果をみるというようなことは、将来の肺癌予防対策の戦略には非常に役に立つことだと思えます。

青山 いくつも申し訳ありませんが、一〇〇mmの間接フィルムについて、私自身はいま解像能がかなり上がっているように感じております。すべての方を直接撮影で検診すると、費用的にもかなり厳しいです。費用と効果を考えた時に、一〇〇mm

であれ、とにかく検診を受けていただく。一方で、その一〇〇mmのフィルムの精度を上げていく。要するに精度の高い装置を用いてX線の技師さんには解像能に優れたフィルムを提供してもらおう。すべてを直接撮影に切り替えるということになりますと、住民検診や職域での検診ではかなり費用的に厳しい部分があるかなと感じています。

もう一点は癌検診の精度についてですが、本来ならば癌登録が徹底して全国的に行われれば、癌検診の精度管理はかなりきちんとしてできると思うのです。しかしながら、東京都も

癌登録をやっていないので大きなことはいえないのですが、やはりそういった状況下であって、例えば先ほど江口先生がおっしゃられたような形で、地域的に同時に精度管理もやっていくというような方向も模索できないかと思うのですが、その点はいかがでしょう。

江口 症例対照研究を行った厚生労働省研究班の各団体・地域は、精度管理がかなり良好です。

ただ、残念ながらそういう癌登録がしっかりしている所は日本全国では少数派です。ですから、そういう地域保健のインフラも整備していかなければいけないというところがあります。

森成 あとお一人、ではどうぞ。甲斐沼(明・水戸郵政健康管理センター)企業の産業医ですが、貴重なお話をありがとうございます。

本日の主題と少しずれますが、(1)で検診すると、いままでの胸部写真では発見されにくかった肺の病気があったのかどうかということ。

また二つめは、先ほど問題提起された間接で胸部をみているのですが、時々三〜四年続けてドックを受けられて、今年はおももの健康診断で胸部写真を撮るとい方がいらっしやいます。これはどうかとはつきりしない時は前年の胸部写真と比較をすることになっているのですが、

それが手元にないことがあります。本当は個人が持っているもよいのかなと思うのですが、前年度に受けた医療機関から取り寄せて比較しています。

スライドの中にも出てきましたが、(1)以前の(2)というデジタル処理のものが出た時に、あまりの鮮明さに、「これで読影は楽になるぞ」と喜んでの覚えています。しかし肺癌特有のすりガラス状とか、はっきりしない陰影の比較をする時に条件を合わせにくいという弱点があるので、まだ十分普及していないのだと放射線科の人に聞いたこともありま

す。それで教えていただきたいのは、いろいろな医療機関を受けられても、胸部写真を統合的に保存するシステムがあるかということ。現在は二〇〇〜三〇〇人分を一本のロールで保存しております。

江口 実際にはデジタルラジオグラフィの画像だとサブトラックションができるのですが、ワープ処理とかいろいろな処理で撮影体位などを少しコンピュータで修正できます。現状では研究的な段階です。

個人の記録をどうやって保存するかということですが、血液型等いろいろな検査値のデータは個人票などでカードとして持っている所は、いまでは珍しくないのですが、画像を何

枚も入れ込むというのは、圧縮技術など非常に資金がかかるということがあります。

ですから、現在の媒体性能では何年間もの画像データを受診者個人が持つよりも、やはり検診団体で何かデジタル化した保存システムを考えていただくというのが現実的なところではないかと思えます。

(2)検診で肺癌以外の疾患がよくみつかるかということですが、先ほど触れたように、肺気腫例の禁煙教育などには、一般の方にもわかりやすい画像であるので役立ちそうです。米国 Mayo Clinic の場合には縦隔腫瘍、乳癌など一緒に検診してしまおうという試みです。上腹部まで入りますから、内臓脂肪症や副腎腫瘍などが撮れるということがあります。

冠動脈の石灰化が明らかですが、石灰化と実際の疾患がどれだけ結びついているかは、さらに大規模な研究が必要でしょう。osteoporosisなども低線量(1)検診で脊椎骨により診断するというような話もあって、コンピュータで自動解析も試みられています。

森成 そろそろ時間がきましたので、本日はこれでおしまいにしたいと思います。

江口先生、どうもありがとうございます。

小さな、10cmぐらいの小さい間接撮影は私は止めるべきではないかと。厚生労働省は廃止すべきではないかと、少し極論なのですが、私はそう思っているのです。

ということ、それを受けて「異常がない」と安心してタバコを吸ったりしているわけです。私はずっと前からそのように思っているのですが、なかなかそれをいう場がなくて発言できなかったのですけれども、先生のご意見を伺いたいと思います(笑)。

江口 間接写真は、いわゆる見やすい部位の結節はよく発見できますが、無気肺その他に関しては直接写真のほうがよいと思います。マスを対象とした検診では、診断能のみで方法を選ぶわけではありません。

間接写真を低線量のCに变えうるか、あるいは実際に全部低線量のCで賄えるかというところになりますと、現実的には経済的な問題などが関わってきますので、なかなか動いていないというのが現状だと思えます。やはり、低線量のCの検診の有効性を、国民が納得するような形でデータとして出さないといけないと思っています。治りうる肺癌の発見に、チームないしシステムとして取り組むようなことを考えなければいけないということですね。

近い将来には、単純写真もC画像もモニター画像で自在に診断しようのようなシステムもできると思いますが、そういう機械の進歩にも期待したいと思っています。

村田 ありがとうございます。そして結局、産業界のドクターが「間接ではだめだ。直接を撮りなさい」ということを企業にrecommendする事が非常に必要だと思っていて、私は極力やっています。なかなかこれに応じてくれないというのが現状だと思っています。

江口 経費なども問題になると思われます。

村田 結局、肺癌で例えば進行癌がみつかったという場合に、将来、法的に責任を問われるような状態になるのではないかと私は思うのです。訴えられれば、もうどうにもならないですね。「あなたは直接を撮りなさい」といわなかったでしょう。だから撮った。それで一年経ったら肺癌になった。どういうことですか」というようなことになるのではないかと、私は非常に心配しています。

江口 マスコミなどの乳癌検診に関するキャンペーンもあります。肺癌検診でも似たようなことが起こりえます。そういう意味では、検診の精度管理が重要です。やはり私たちも非常に身近な問題として取り上

げたいと思っています。

森成 ほかにかがでしようか。青山(キヨミ・品川区保健所)きょうは貴重な講演を本当にありがとうございます。ありがとうございました。

何点か質問させていただきたいのですが、一つは資料にあります「SPORプロジェクト」の中で「重喫煙、COPDなどの肺癌高危険群」と書いてあるのですが、重喫煙からくるCOPDは肺癌の高危険群だと思うのですが、他のCOPDは違うと思うのです。その点はいかがでしょうか。

江口 COPD自体が肺癌を併発しやすいという報告もあります。

青山 はい、わかりました。

実は、品川区では一昨年の一〇月から一次検診からCの検診を取り入れており、希望者に対して三〇〇〇円の自己負担で、残りは区と医師会が負担して実施しているのですが、受診者数がなかなか伸びません。マスコミ等でも少しは取り上げてくれているのですが、「肺癌の死亡率が非常に高く、罹患率も高い」ということについて、まだまだマスコミの取り上げ方が少ないように思うのです。

そこで研究者の方々や行政が声を出して、Cの検診の有効性を打ち出していく必要があるのではないかなど。これはお願いです。

江口 いまのところ、低線量Cの検診で適切な対象にするとしたら、喫煙者のおそらく男性で、そして五〇歳代以上の方ということになると思っています。

ですから、そういう方々に対してできるだけリクルートするような体制に持っていけたらと思います。

青山 喫煙というのは自分の意思で止められる事柄ですので、私どもの区では検診と併せて禁煙教室や禁煙指導者研修会を実施しております。地域の医師会、歯科医師会、薬剤師会、健康づくり推進委員、それから教育委員会等々の方々を対象に研修会を持って、地域の中でその方々に禁煙を勧めていっていただく。行政自らだけではなくて、その方々に協力していただくということと並行しながら、検診を実施しております。

そうした中で、自分の意思で喫煙を続けている方々に対して公費を投じて検診をするということに対する問題もあります。また腺癌で女性の肺癌もかなりあり、受動喫煙でという方もおられるので、私どもは、年齢は四〇歳以上なのですが、性別や重喫煙かどうかにかかわらずCの検診の対象にしています。行政的な対応としては、これらを考慮する必要があります。

江口 私自身は、住民検診のデー

肺癌へのアプローチ

その1

肺癌の治療戦略

江口研二

東海大学医学部呼吸器内科，オンコロジーセンター/えぐち・けんじ

はじめに

わが国の癌による死亡者数は増え続けており年間30万人を突破した。肺癌による死亡者数は年間約57,000人に達している。肺癌による死亡率は、他癌腫に比較して男性では相変わらず1位、女性では胃癌、大腸癌の死亡率に次いで3位であり、臨床IA期肺癌切除成績では5年生存率約70%(表1)¹⁾、進行肺癌も含めると肺癌全体の5年生存率は未だに15%程度と予後不良な疾患である。肺癌治療の歴史は1933年Grahamによる肺癌肺摘除以後、約70年を経ている。放射線治療では、1960年代に、テレコバルトを使用した絞り込み照射や原体照射技術が開発されたが、化学療法は、1960年代のmitomycin, bleomycinなど外科治療などに比べ約20年以上経過してから始まった。

現在までに特筆すべきこととして、本邦の肺癌治療に関する多施設共同研究は、欧米の大規模な臨床試験研究に匹敵する成果を上げてきた。すなわち公費研究であるJapan Clinical Oncology Group(JCOG)により実施された進行小細胞肺癌に対するイリノテカン(I)+シスプラチン(P):(IP)の大規模第3相比較試験は、小細胞肺癌の世界的な標準的治療法に影響を与えた²⁾。また、限局型小細胞肺癌に対するJCOG第3相比較試験により、強化多分割照射法による放射線照射と化学療法との同時併用の有用性を明らかにして、早

表1 切除肺癌の5年生存率(1994年, 7,408例集計)

臨床病期	n	%
IA	2,618	71.5
IB	1,646	50.1
IIA	169	47.8
IIB	793	40.4
IIIA	1,385	34.6
IIIB	395	27.6
IV	162	19.9
病理病期	n	%
IA	2,142	79.2
IB	1,488	60.1
IIA	261	58.6
IIB	785	42.2
IIIA	1,337	28.4
IIIB	759	20.0
IV	275	19.3

日本肺癌学会・日本呼吸器外科学会合同調査
(文献1)より引用)

期同時併用を標準的治療方法と考える有力な根拠を与えた³⁾。このほか局所進行型非小細胞癌の化学療法と同時放射線治療に関する有用性報告⁴⁾、根治切除後I期肺腺癌の術後化学療法に関する無作為化比較試験⁵⁾など、英文major journalsでの報告が続き、世界における肺癌の標準的治療の考え方に大きな影響を与えている。

本稿では、総論的に標準的な肺癌治療の現状について概説する。

- 肺癌の治療方針の決定には、組織学的な確定診断と臨床病期とが必須情報である。
- 治療開始前のPSは予後因子である。

治療対象の選択

肺癌の治療は、組織型により治療方法が異なる。すなわち、抗癌剤や放射線に感受性が高い小細胞肺癌：SCLCか、非小細胞肺癌：NSCLC（腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌ほか）かの組織学的確定診断が大切である。治療方針決定には胸部CT，脳MRI，腹部CT，骨シンチグラムなどにより，臨床病期診断を行う。FDG-PETによる病期診断は，縦隔リンパ節の転移診断などに有用とされているが，全身用の病期診断法としての評価はまだ定まっていない。

performance status(ECOG PS 3,4)不良症例に対しては，症状緩和，すなわち疼痛対策や脳転移症状のコントロール目的の局所に対する放射線照射などを優先すべきである。癌によるPS低下の場合，非小細胞癌ではPS2症例の抗癌剤治療に関しては，過去の成績からは生存効果を期待できない。最近では，限られた対象ではあるが，分子標的薬であるゲフィチニブによる劇的な縮小効果が認められ，PS不良例の抗癌剤治療に変革が起こりつつある。小細胞癌に関しては，延命効果を期待できるのでPS3まで，抗癌剤治療の対象となる(表2)。

一般臨床で治療を行う場合は各抗癌剤の添付文書を参照し，抗癌剤の適正な使用を行わなければならない。抗癌剤療法や副作用対策，放射線治療との同時併用時の注意などに対する十分な知識が

表2 performance status(ECOG分類)

PS 0	無症状で社会生活ができ，制限を受けることなく発症前と同等にふるまえる
PS 1	軽度の症状があり，肉体労働は制限を受けるが，歩行，軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事，事務など
PS 2	歩行や身の回りのことはできるが，ときに介助がいることもある。軽労働はできないが，日中の50%以上は起居している
PS 3	身の回りのある程度のことはできるが，しばしば介助がいり，日中の50%以上は就床している
PS 4	身の回りのこともできず，常に介助がいり，終日就床を必要としている

ない場合は，癌化学療法に習熟した専門医に治療を依頼すべきである。

SCLCの治療

小細胞肺癌は一般的にTNM分類ではなく，1側胸郭内に腫瘍が限局したlimited disease(LD)と遠隔転移を伴ったextensive disease(ED)に分けて治療方針が立てられるが，原則的に根治的放射線照射が可能な範囲の病変のみの症例をLDと判断する⁶⁾。小細胞肺癌は肺癌全体の約2割ぐらいであるが，抗癌剤・放射線治療の縮小効果は著しく，局所治療単独では成績不良である。現在では，全身疾患として化学療法を中心とした標準治療が行われている。

- 小細胞肺癌の治療は LD, ED 分類に従って選択する。
- I 期の小細胞肺癌には手術を行うが, 術後化学療法は必須である。
- LD 例には同時化療・放治, ED 例には化療を行う。
完全寛解例では予防的脳照射の良い適応となる。

1. LD-SCLC の治療

LD-SCLC の治療目標は治癒である。臨床病期 I 期の小細胞肺癌は切除後, 4 コースのシスプラチン(CDDP)・エトポシド(ETP) : PE 療法を行う。術後胸部放射線療法の有用性は確立されていない。

手術適応のない LD に対しては, 化学療法と胸部放射線治療(TRT)とを同時併用することで生存率が改善した。特に化学療法の初期に同時併用することが生存率改善に寄与する³⁾。現在の TRT は, 1 日 2 回の多分割照射法で, 合計 45 Gy/30 fr の TRT が一般的である。1990 年代以降の新規抗癌剤は, 肺臓炎など有害事象の面から TRT との同時併用は臨床試験の段階であり, 一般診療としては放射線同時併用化学療法に PE 療法が選択される。現在, PE+TRT 後に EP または IP を 2 コース行う比較試験が行われている。自己血液幹細胞移植併用大量化学療法の研究的治療が行われているが, 現在まで生存率の改善に関し有効性は証明されていない。

prophylactic cranial irradiation(PCI) : 予防的全脳照射は, 脳梗塞の既往など神経学的リスクがなく, 化学・放射線療法が奏効した症例に対し施行される。メタ解析により, PCI は生存率を改善するとされた。一般的には 1 日 2.5 Gy 計 25 Gy/10 fr~30 Gy/12 fr 程度の照射が行われる。後ろ向き解析では, PCI による副作用として神経障害, 痴呆症状などのリスクありとする報告も

ある。

2. ED-SCLC の治療

1980 年代に行われた JCOG の比較試験などの成績から世界的に 1990 年代後半まで ED-SCLC に対する標準的治療は PE 療法または CAV(シクロホスファミド, アドリアマイシン, ビンクリスチン)-PE 交代療法とされてきた⁷⁾。プラチナを含む 3 剤以上の併用療法は, 2 剤に比べ有効性を確認できていない。JCOG による臨床第 III 相試験で, IP 群が PE 群に比べ有意な生存期間の改善を示した²⁾。現在, 欧米でも追試されているが, 諸臓器リスクのない ED-SCLC 症例に対して標準的治療は IP 療法である。SCLC は化学療法により明らかな延命効果が期待できるので, 化学療法後の好中球減少症に対し保険診療適応の範囲内で積極的に G-CSF を使用し, 計画通りに治療を遂行する。ED 例についても G-CSF・血液幹細胞移植を併用した大量化学療法の延命効果は示されていない。維持療法の有用性は証明されておらず標準的化学療法は 4~6 コースとされる。腎障害の防止のために大量補液の必要な CDDP の投与が困難な症例に対しては LI のみならず, ED に対しても CDDP をカルボプラチン(Cb)に置き換えた治療が行われる。200 年 12 月に単剤で高い有効率が報告されたアンラサイクリン誘導体アムルビシンが製造承認され, アムルビシンを用いた併用療法の臨床試験が行われている。

- 高齢者小細胞癌では、暦年のみで治療法を決めてはいけない。
- 諸臓器機能のリスクを評価し、
低リスク例には非高齢者と同様の治療を施行する。

3. 再発時の治療

再発までの期間が6ヵ月以上経過した症例は、前回と同じ治療を繰り返すことが有効と考えられている。再発症例に対する有効性に関して、比較試験で検討したものは、主にPE療法後の症例を対象としたCAV療法対トポテカン単剤療法のみである⁸⁾。トポテカン単剤療法はCAV療法に比べ、生存期間の向上はないが、QOL改善率が良いと報告されている。前治療から6ヵ月以内に再発した症例や前治療抵抗性SCLCの予後は不良で、確立された治療法はない。

4. 高齢者小細胞癌の治療

肺癌の治療試験では、慣例的に70歳以上を高齢者として対象にすることが多い。数年前までの治療論文では80歳以上を超高齢者とする場合が多かったが、最近のように“元気な”高齢人口が増加してくると超高齢とは85歳ないし90歳以上と考えるほうが良いのかもしれない。本邦における高齢者の平均余命は、75歳の男性では10.4歳、女性では13.8歳、80歳では、男性7.7歳、女性で10.3歳となっている。小細胞癌は無治療の場合は、中間生存期間は3~4ヵ月とされているので、治療がうまくゆけば、高齢者においても治療によるベネフィットは十分に享受できるものと考えられる。高齢になるほど、精神的・身体的な機能に関しては、個人間のばらつきが多くなるので、一概に暦年で高齢者の定義をすることはむずかしい。臓器機能低下などのリスクのない高齢

者の場合、非高齢者に比べ、化学療法による血液毒性などは強いが、非高齢者と高齢者とで明らかに生存率に差があるということはない。したがってリスクのない高齢者では、通常EPないしECbを行い、同時または異時性にTRTを加える。PCIは、非高齢者の場合、脳梗塞の既往など神経学的リスクがなく、化学・放射線療法が奏効した症例に対し施行される。ただし動脈硬化や既往の脳血管障害のある高齢者には、合併症としての痴呆症状の発現頻度が多い傾向にある。ED例も、リスクのない症例では、非高齢者に準じてEP療法が行われている。高齢者では、腎障害がより少なく補液量を減らしうることと嘔気嘔吐がやや少ないことからECbが良く使用されるが、血小板減少などの骨髄抑制はCbの方がPよりも強い。EPとECbとの比較試験、高齢者に対するパクリタキセル(PAC)、イリノテカンなども検討されている。

NSCLC の治療

1. I・II期 NSCLC の治療

I・II期 NSCLC に対しては肺葉切除術とリンパ節郭清が標準的治療法である。1980年代に米国で行われた比較試験では縮小手術の劣性が証明された。最近は病理所見や高分解能CT所見と手術予後の検討が行われるようになり、一部の肺野型早期癌に対して胸腔鏡を用いた縮小手術が試みられている。胸腔鏡下縮小切除術の標準的治療法

- 非小細胞肺癌の治療方針では、I, II, IIIA 期に関して、アジュバント治療法が確立されつつある。
- IIIB, IV 期の進行非小細胞癌に関して、新規抗癌剤(90年代の)とプラチナとを含む2剤併用療法が標準的である。各レジメンでは副作用の種類・頻度に違いがある。
- I 期症例には、レーザー治療、ラジオ波治療、定位放射線治療などの新しい局所治療法が開発されつつある。

に対する非劣性試験は行われていないが、すでに一般臨床には用いられている。肺癌切除術後の化学療法役割として、日本から報告された病理病期 I/II 期を対象とした UFT 内服療法⁹⁾、病理病期 I 期扁平上皮癌を対象としたベスタチン療法の無作為化比較試験がある。経口 UFT に関しては、本邦における6つの術後補助療法比較試験のメタ解析では、UFT群に5年生存率で4.6%の向上を認め、術後化学療法の有用性を示唆する⁹⁾。海外での追試の結果も待たれる。また、術前化学療法の意義などをみる比較試験も現在世界で行われている。I/II 期の切除例では術後 TRT 療法はむしろ予後を悪化させることがメタ解析で示されている¹⁰⁾。肺門型早期扁平上皮癌では、腫瘍親和性物質と経気管支鏡的レーザー照射を組み合わせた光線力学的治療 photodynamic therapy (PDT)が行われている。肺野型の I 期肺癌で、臓器機能的に手術不能例については、定位放射線治療、重粒子線による放射線治療などの新しい局所治療も実験的に行われている¹¹⁾。さらに、CT 発見小型肺癌などでは、プローブ穿刺によるラジオ波治療なども実験されている。

2. III 期 NSCLC の治療

IIIA 期症例に関して、欧米では縦隔鏡が施行され、縦隔リンパ節陽性(N 2)が証明された症例に対しては、一般医療として肺切除術が施行されることはない。FDG-PET による縦隔リンパ節評価も病期診断に使用されている¹²⁾。日本では

N 2 症例に関する統一的な治療方針は確立されていない。

II, IIIA 期に対する根治術後化学療法の有用性について、最近の大規模試験では、プラチナを含む2剤併用療法により5年生存率の4%向上を証明したが(IALT)¹³⁾、他の4つの大規模比較試験では(ALPI など)有意な生存延長はなかった。術前化学放射線治療の意義についても確立していない。また、メタ解析の結果では、術後 TRT 療法での生存率向上は証明されていない¹⁰⁾。

IIIB 期 NSCLC に対する治療では、抗癌剤+TRT の併用で生存期間延長が証明されている。標準的な併用 TRT は、2 Gy/day, 30 fr で計 6 Gy である。同時併用での1日2回強化多分割照射に関しては、有用性は確認されていない。日中で CDDP・ビンデシン(VDS)・マイトマイシン併用療法と TRT との同時併用のほうが、逐時的に化学療法後 TRT を行う方法よりも生存期間の向上を認めた⁴⁾。欧米では抗癌剤を放射線療法の増感剤として用いる場合が多く、Cb・PAC 6 weekly 投与が行われている。1990年代の新規抗癌剤では、CDDP とビノレルビン(VNL)は最も投与量での TRT 同時併用療法が可能という報告があるのみで、肺臓炎など安全面でのエビデンスが十分でない。

3. IV 期 NSCLC の治療

1995年のメタ解析の結果、PSが良好な進行 NSCLC に対しては CDDP を key drug とした

- 高齢者非小細胞癌例については、諸臓器機能のリスクのない場合、非高齢者と同様の治療法を選択する。
- 高齢者IV期例では、プラチナを含む2剤併用でなく単剤の新規抗癌剤(90年代の)も標準治療といえる。

用療法により、生存期間延長、QOL改善を得られることが示された¹⁰⁾。1990年以降、VNL、PAC、ドセタキセル(DOC)、ゲムシタピン(GEM)、CPT-11が導入され、それぞれVNL、PAC、DOCの単剤療法は症状緩和療法と比較して生存期間延長とQOL改善も証明された。新規抗癌剤とCDDPとの併用療法は、従来のCDDPにVDS、ETP、ビンブラスチンを併用する治療法に比べ、生存延長に寄与することがメタ解析で証明された。さらに米国ECOGでの比較試験や本邦でのFACS試験も含め、新規抗癌剤とプラチナ製剤との併用治療法間での大規模比較試験では、特に比較アームよりも有意に成績の良い治療法はなかった^{14,15)}。好中球減少、血小板減少、末梢神経毒性など副作用の種類と出現頻度に違いがあるので、一般診療では症例により選択する。2剤と3剤併用療法とでは生存率に差がなく、副作用は3剤併用に強いので、2剤併用が妥当である。新規抗癌剤2剤(非プラチナ)療法は、CDDP併用療法と同等ないしやや劣る成績であるが、副作用は相対的に軽く、症例により選択される。現在はPS0,1の進展型NSCLCに対する治療法は新規抗癌剤+プラチナ製剤との併用が標準的治療法とされる。なお、縮小効果のない症例では同一レジメンは4コースまでとする。

4. 高齢者NSCLCの治療

高齢者でも非高齢者と同様に、非小細胞癌では、I, II期は他疾患のリスクなどがなければ、

手術療法が標準的な治療である。80歳以上の切除例では、5年生存率はI期50~60%の成績が報告され、治癒切除例では、I期以上のものを含めても5年生存率で30~50%の治療成績を期待できる。したがって、病期が比較的早期のもの(癌の悪性度)、身体機能が開胸手術に耐えられること(手術の危険度)、肺葉切除までで済ませられること(術後生活状態予測)、本人の治療に対する意欲のあること(精神的な健康状態)、併存する他疾患の少ないこと(期待生命予後)、などを条件に高齢者肺癌に対する手術療法は適応があると考えられる。

非高齢者では、IB期~IIIA期症例で術後化学療法の有用性が明らかになりつつあるが、高齢者に関しては、まだ標準的治療となるほどのデータがない。70歳以上の高齢者NSCLCに対する化学療法では、臨床試験のサブセット解析から、諸臓器リスクのない症例では非高齢者と同様な治療で遜色ない効果を得られるが、抗癌剤の血液毒性は強いと報告されている。プラチナ製剤+新規抗癌剤の併用療法は、腎機能などの問題から、使用できる症例に限られることが問題である。IIIB期に関しては、非高齢者対象第III相比較試験の結果から、化学療法+放射線治療同時併用が標準的な治療として推奨されている。そのため高齢者でもIIIB期では低用量プラチナ化合物+放射線治療の同時併用などが臨床試験で検討されたが、現在まで併用療法良好というエビデンスは得ら

- 分子標的薬には、従来の抗癌剤と副作用の種類などが大きく異なるものがあり、その有用性が期待されている。
- ゲフィチニブは、単剤でも再発非小細胞癌に有効である。
- ゲフィチニブの急性肺障害に関して、大規模な解析から、リスク因子と予後因子とが明らかとなった。

れていない。非プラチナ製剤では、VNL単剤療法と症状緩和療法との第III相比較試験により(ELVIS)¹⁶⁾、VNL群が生存、QOLの両面で優れることが示された。しかし、VNLやGEMの単剤療法対GEM・VNLの併用療法を比較した3群比較の結果では(MILES)¹⁷⁾、2剤療法は有害事象を増加させるが、予後の改善は得られないとされた。現状では、高齢者非小細胞肺癌に対する標準的治療は新規抗癌剤の単剤療法である。高齢という理由だけで、化学療法を行わないことは標準的診療といえない。臓器機能にリスクのある症例に関しては、個々の状況に応じ治療の得失を本人とよく相談のうえ、症状軽減のための放射線治療・緩和医療ないし定期的な観察のみを行うことにする。

5. 再発 NSCLC の化学療法

再発という言葉の定義は一度治療により完全消失した腫瘍が、再度出現した場合や遠隔転移が出現した場合をいう。切除不能 NSCLC の場合、治癒が得られる症例はきわめてまれであるため、腫瘍縮小効果が得られた後に再増大した腫瘍のみならず、治療抵抗性の症例も再発 NSCLC に含まれている。セカンドラインの治療法は根治性を目指せる治療ではなく、症状緩和と化学療法による毒性のバランスを考慮した治療を行わなければならない。DOC 単剤療法と症状緩和療法との臨床試験で、低用量 DOC 単剤療法は症状緩和療法に比較して、生存期間延長と QOL 改善が得られ

た¹⁸⁾。したがって現時点では DOC 単剤療法が標準的治療とされる。海外では pemetrexed 単剤治療が DOC に劣らず、副作用は軽度であるとする大規模比較試験成績が報告されている。

6. 分子標的薬剤による NSCLC の治療

現在、NSCLC の臨床の場で使用できる薬剤はゲフィチニブ(イレッサ)のみである。プラチナ製剤を用いた前治療歴を有する症例を対象に臨床第II相試験が施行され、良好な抗腫瘍効果を得られたが、ファーストラインでのプラチナ併用療法にゲフィチニブの上乗せ効果をねらった欧米での大規模比較試験では、生存延長効果はなかった。現在、症状緩和療法や DOC との比較試験など世界で臨床試験が多数進んでいる。したがって本邦は、セカンドライン以降の化学療法に単剤使用される。また、女性、腺癌(特に細気管支肺胞上皮型を呈する腺癌)に約 30% の有効率を示し、P 不良例などでも劇的な縮小効果をもたらす。最近では EGFR に関する遺伝子変異が有効性を予測するという報告があり、分子標的薬の個別化治療への道が開けてきた。日本からの報告にあるゲフィチニブによる急性肺障害は、その機序など不明な点が多い。西日本胸部腫瘍臨床試験機構(WJTOG)の約 1,600 例に及ぶゲフィチニブ使用例の後ろ向き調査では、急性肺障害発症率 3.3%、死亡率 1.3% で、多変量解析により喫煙者、既往に閉塞性を有する症例は高危険群であると示された¹⁹⁾。使用に際しては十分なインフォームド

- 肺癌の緩和医療や患者支援のあり方に関しても一層のマンパワーの結集が必要である。

コンセントを行い、投与開始後4週間は入院に準ずるなど注意深い観察が必要という警告文書が厚生労働省より出された。

すでに臨床試験の行われている薬剤には、RAS関連のファルネシル転位酵素など細胞増殖の伝達経路の標的、VEGF (vascular endothelial growth factor) などの血管新生促進因子、CDKなどの細胞周期関連酵素、histone deacetylase などさまざまなものがある。なかでもVEGFのヒト化モノクローナル抗体である Bevacizumab (Avastin) は、米国で他癌腫に承認されたが、NSCLC についても縮小効果を認め、比較試験が進んでいる。VEGFR-2 (KDR) と EGFR との作用するチロシンキナーゼ阻害剤 ZD 6474 など初期臨床試験で縮小効果を示している。今後の分子標的薬の進歩は肺癌治療にとって大きな展望を開くものと考えられる。

おわりに

一般診療の現場では症状緩和治療も重要な問題である。新規抗癌剤と比べ、合理的な臨床試験による緩和医療の治療法評価の報告は少なかった。しかし、症状緩和に使用される薬などについても、薬物代謝酵素の遺伝子多型による有効性の差などが報告される時代になっており、緩和医療・支持療法の分野でも標準的治療法の確立のためには、合理的な評価方法の導入と、薬効などに関する基礎と臨床のクロストークが必要になっ

てきた。

患者支援のあり方はさらに体系的な取り組みの遅れている領域である。この情報社会で患者や一般市民が肺癌治療についてどのように的確な情報を容易に得られるのか、そして、正しい自己決定を行いうるのかについて医療者はもっと関心を払う必要がある。

欧米に匹敵する activity をもつ日本の各研究グループが取り組む必要のある課題は多い。本特集がこれらの現状と課題について適切な示唆を与えるものと期待する。

文 献

- 1) 白日高歩, 小林紘一: 肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 日本呼吸器外科学会誌 16: 737-768, 2002
- 2) Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M. et al.: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. N Engl J Med 346: 85-91, 2002
- 3) Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M. et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer; results of the JCOG 9104. J Clin Oncol 20: 3054-3060, 2002
- 4) Furuse, K., Fukuoka, M., Kawahara, M. et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 17: 2692-2699, 1999
- 5) Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M. et al.: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with