

Longitudinal follow-up study of CT-detected emphysema  
using quantitative evaluation for low attenuation areas on CT

Names of Authors: Takeshi Nawa, Suzushi Kusano, Tohru Nakagawa, Syuichiro Yamamoto, Syuichiro Hosoda, Masataka Irokawa, Kuniyosi Nakajima, Yoshihiro Goto

Institutions of Authors: Hitachi General Hospital, Hitachi Health Care Center, Hitachi Medical Co, ltd

Purpose: To evaluate longitudinal change of CT-detected emphysema.

Materials and Methods: 118 male CT-detected emphysema cases with smoking history were evaluated with "riskPointer", software which automatically calculate %LAA (low attenuation area, below -910 H.U) from single slice low-dose thoracic CT screening images.

Results: Between baseline and recent screening (mean follow-up periods; 4.9 years), overall mean %LAA had increased from 7.9% to 11.3%. Participants whom quit smoking at baseline (n=22) had less augmentation of %LAA (1.7%) compared with smokers at baseline (3.8%).

Conclusion: CT-detected emphysema is progressive, with or without chronic obstructive pulmonary disease. Persistent quit smoking may effective to suppress the progression.

Key words: Computed Tomography, Emphysema, Longitudinal, Quantitative, % Low Attenuation Area

J Thorac CT Screen 2006;13:138-142

# CT肺気腫例への対策プログラム —「イキイキ教室」の実践—

草野涼\*<sup>1</sup> 中川徹\*<sup>1</sup> 山本修一郎\*<sup>1</sup> 細田秀一郎\*<sup>1</sup> 色川正貴\*<sup>1</sup> 小林俊光\*<sup>2</sup>  
(株)日立製作所 日立健康管理センタ \*<sup>1</sup>医務局 同\*<sup>2</sup>放射線技術科

\*<sup>1</sup>日立製作所 日立健康管理センタ 医局  
(〒317-0076 茨城県日立市会瀬4-3-16)

e-mail:suzushi.kusano@ibabyo.hitachi.co.jp

\*<sup>2</sup>同 放射線技術科

原著

CT肺気腫例への対策プログラム-「イキイキ教室」の実践-

草野涼\*<sup>1</sup> 中川徹\*<sup>1</sup> 山本修一郎\*<sup>1</sup> 細田秀一郎\*<sup>1</sup> 色川正貴\*<sup>1</sup> 小林俊光\*<sup>2</sup>  
(株)日立製作所 日立健康管理センタ \*<sup>1</sup>医務局 同\*<sup>2</sup>放射線技術科

1998年度の胸部CT検診で「CT肺気腫」を指摘された受診者に対し、6年間の縦断的調査・生活指導・禁煙指導を目的とした対策プログラム=「イキイキ(生き息)教室」を開催した。159名へ紙面でのインフォームドコンセントを行い、34名の参加を得た。調査項目は、喫煙歴問診・自覚症状・低線量らせんCT・肺気腫精密CT検査・呼吸機能検査・呼気中一酸化炭素濃度・体重である。CT肺気腫の程度はコンピュータ診断支援システム(CAD)を用いて解析した。呼吸機能検査において、喫煙継続群では有意に1秒率と中間最大呼気速度が低下していた。また、CT画像上では全体として経時的に肺気腫の程度は進行を認めたが、6年以上禁煙しているものでは有意な進行はなかった。集団教育のスタイルをとることで、効率的な介入が行えたとともに、CADで解析した画像を提示したり、受診者同士のディスカッションを通したりして、肺気腫を自分の問題として捉えることにも繋がった。

キーワード: 胸部CT検診、CT肺気腫、コンピュータ診断支援システム・禁煙

J Thorac CT Screen 2006;13:155-160

【はじめに】胸部CT検診では、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予備軍と考えられる軽微な気腫性変化「CT肺気腫」が散見される。CT肺気腫の臨床的意義は、各施設で断面調査・縦断調査が行なわれており[1][2][3][4]、その実態が明らかになりつつある。当施設では、2004年度よりCOPD対策プログラム=「イキイキ(生き息)教室」を立ち上げ、CT肺気腫を指摘された受診者への縦断的調査・生活指導・禁煙指導を行っている。今回、本教室の概要および結果について報告する。

【対象と方法】本プログラムは、医師・診療放射線技師・臨床検査技師・産業保健師の代表者をメンバーとして発足した。開催準備として、毎月ミーティングを行い勉強会と企画立案・運用面の調整・関係部署への折衝・対象者の選定・案内資料作成・案内資料送付・疑義照会への対応・データベース作成・教育ツール作成・専用結果報告書の作成などを行った。受診者への案内は資料の送付で行い、インフォームドコンセントは資料と医師による電話相談にて行った。

対象者は98年度の胸部CT検診受診者3,946人(男性3,431人、女性515人)で、自記入式問診では現喫煙者1,604名(男性1,584名、女性20名)、過去喫煙者1,062名(男性1,052名、女性10名)、非喫煙者は1,280名(男性795名、女性485名)であった。検診時の低線量らせんCTにてCT肺気腫を疑われた受診者は436名(男性431名、女性5名)いた。このうち肺気腫の存在診断が必要と判断されたものや禁煙指導を要すると判断されたもの、炎症所見の合併のあるもの

\*<sup>1</sup>日立製作所 日立健康管理センタ 医局  
(〒317-0076 茨城県日立市会瀬4-3-16)

e-mail:suzushi.kusano@ibabyo.hitachi.co.jp

\*<sup>2</sup>同 放射線技術科

などに対して、後日の肺気腫精密 CT 検査を実施した。また、ブラ・ブレブや陳旧性結核の 2 次的変化と思われる 263 名の 9 割以上に対しては、肺気腫精検が困難と判断したため精密検査の実施はしていない。肺気腫精検の結果、177 名（全員男性、現喫煙者 144 名、過去喫煙者 30 名、非喫煙者 3 名）に CT 肺気腫を認めた。177 名中には 17 名のブラ・ブレブ症例を含む。

初年度の肺機能検査データがあるもの 159 名に対し案内を送付し、本プログラムの参加を呼びかけた。主旨に賛同し参加したのは、男性 34 名（98 年時のデータ：現喫煙者 27 名・過去喫煙者 7 名、平均年齢；61.2±3.8 歳、平均喫煙指数；844.9±255.7）である。Table 1 には男性受診者のまとめを示す。（Table1）

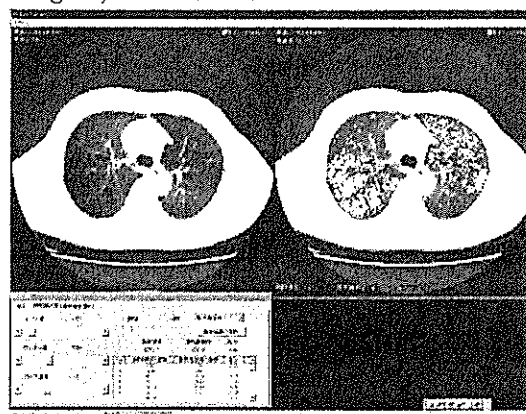
Table 1；

CT 肺気腫の内訳（男性受診者のみ）				
	総数 (名)	喫煙者 (名)	過去喫煙者 (名)	非喫煙者 (名)
総受診者	3,431	1,584	1,052	431
CT 肺気腫の疑い（検診）	431	334	84	15
CT 肺気腫と確診（精検）	177	144	30	3
プログラム参加者	34	27	7	0
検診にて CT 肺気腫が疑われた症例のうち、ブラ・ブレブ・陳旧性結核の 2 次性変化と考えられる症例の 263 名中 9 割以上には精検を施行せず。				

調査項目は、喫煙歴問診・呼吸機能に関する自覚症状・胸部 CT 検査・呼吸機能検査・呼気中一酸化炭素濃度測定・体重である。胸部 CT 検査の撮影は、午前中の人間ドックの検査に支障の無いように午後に行った。撮影条件は、98 年度の初回受診時と同じ条件での比較を行うために全肺野の低線量らせん CT（管電流 50mA・管電圧 120kV・スライス厚

10mm・Helical pitch 2）および肺気腫精密検査（大動脈弓部・気管分岐部・横隔膜上 3cm に対し、管電流 150mA・管電圧 120kV・2mm スライス厚）を実施した。得られた胸部 CT 画像（検診画像全肺野および CT 肺気腫精検 3 スライス）はコンピュータ診断支援システム（CAD）” riskPointer™ [日立メディコ] を用いて、CT 肺気腫割合（%LAA）を解析し 98 年度との比較をした。（Fig. 1） [5] [6] 呼吸機能検査は、SP450A [フクダ電子] を用い 2 回以上実施の後、画面上でフローボリューム曲線を確認し最良のデータを採用した。 [7] エルゴメーターを用いた最大酸素摂取量の評価・拡散能検査も立案されたが、効率やリスク・機材を考慮し実施しなかった。

Fig. 1 ; RiskPointer™



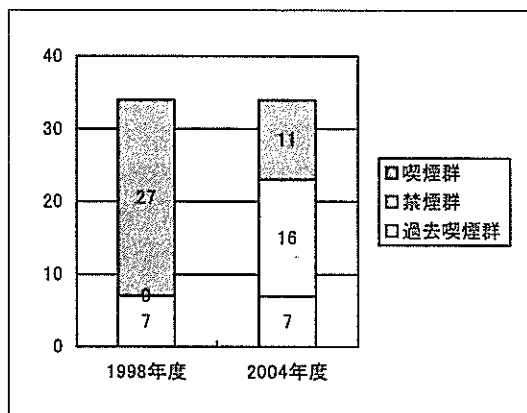
上左；オリジナル画像、上右；加工画像（色調変化した部位を肺気腫候補領域として捉える）、下段 Table；操作パネルと肺気腫領域の表計算画面（閾値設定や分散を考慮して肺気腫領域の抽出を調整する。全肺野ならびに各スライスの肺野面積と肺気腫領域面積を表示する。）

データベースは、ファイルメーカー pro® にて作成し、受診者情報管理からパンフレット作成、教育用資料作成、問診情報・検査結果・画像管理、CAD 解析画像をつけた個人別の結果票作成までを一元的に行った。検査結果は、後日小講義を開催し各人に CAD 結果票を配布した。各医療スタッフによる検査の意義の説明・結果票の見方の説明・肺気腫の解説・生活上の留意点の説明・禁煙指導を行ったのち、個人の結果に関する疑義照会については医

師が個別対応した。また、講座終了時にプログラムについてのアンケート調査を行った。今回は初めてのプログラムへ協力を依頼するというので、通信代・フィルム代・資料印刷代・検査実費などの諸経費として、3,000円(税込)のみを参加者から徴収した。

【結果】 98年度の喫煙者27名中16名が経過観察中にタバコを止め(禁煙群)、11名は継続(喫煙群)していた。7名は初回CT検診の時点で禁煙をしており、これらの中には2004年度までの経過中に再喫煙となったものはいなかった。(Fig. 2) 各群の98年度と04年度の平均体重(肥満度)は、禁煙群: 60.60kg(1.76%) → 65.07kg(9.67%)、喫煙群: 58.12kg(-1.58%) → 59.32kg(0.93%)、過去喫煙群: 63.17kg(4.27%) → 66.50kg(10.33%)であった。(Table2)

Fig. 2 ; 喫煙習慣の変容



過去喫煙者7名で、経過中に再喫煙したものはいない。

Table2 ;

		98年度	04年度
喫煙群 11名	体重	58.12kg	59.32kg
	肥満度	-1.58%	0.98%
禁煙群 16名	体重	60.60kg	65.07kg
	肥満度	1.76%	9.67%
過去喫煙群 7名	体重	63.17kg	66.50kg
	肥満度	4.27%	10.33%

禁煙群16名と喫煙群11名の1998年度と2004年度の努力性肺活量(FVC; forced vital capacity、1秒量(FEV1.0; forced expiratory volume)を示す。(Table3)

Table3 ;

年度	禁煙群16名		喫煙群11名	
	1998	2004	1998	2004
FVC (%)	3.61	3.28	2.41	2.11
FEV1.0 (%)	3.62	3.66	2.68	2.40

FVC; forced vital capacity  
FEV; forced expiratory volume

呼吸機能検査の検討は、初回(1998年度)も今回(2004年度)もデータに不備がなく、フローボリューム曲線を確認し努力性呼出ができていた禁煙群16名と喫煙群8名に対して行った。1998年度-2004年度の各呼吸機能の経時的変化について検討した結果、1秒率(%FEV1.0)と最大中間呼気速度(MMEF%; Maximum Mid-expiratory Flow)の経時変化は、禁煙群で△-0.9%と△-4.1%、喫煙群で\*△-8.2%と\*△-18.1%であり、喫煙群で有意に低下した。肺活量の50%気量位における気速(V50%=FEF50%; forced Mid-expiratory flow)は、喫煙群において\*△-19.5と有意に低下していた。(Table4) [\* ; p<0.05]

Table4 ;

	禁煙群16名	喫煙群8名
FVC%	△-5.0	△4.7
%FEV1.0	△-0.9	*△-8.2
MMEF%	△-4.1	*△-18.1
PEF%	△14.1	△0.7
V75%	△-5.5	△-13.9
V50%	△-6.4	*△-19.5
V25%	△0.7	△-10.8

MMFF; Maximum Mid-expiratory Flow  
PEF; Peak Expiratory Flow  
V75; FEF (forced Mid-expiratory flow) 75  
\* ; 統計学的に有意な変化ある。p<0.05

画像データに不備がなく CAD での処理が可能だった 29 名について、検診画像の全肺野の LAA を解析したが、1998 年度 - 2004 年度の %LAA の経時的変化は  $\Delta 3.87$  と増悪していた。このうち、比較的長期 (6 年以上) タバコを止めている群での増加率は  $\Delta 0.78\%$  とほぼ一定であった。(Table5)

Table5 ;

喫煙習慣と平均%LAA			
	98年度 %LAA	04年度 %LAA	差分
喫煙群 10名	10.41 $\pm 11.52\%$	12.67 $\pm 8.17\%$	$\Delta 2.26\%$
禁煙群 13名	6.35 $\pm 4.07\%$	12.70 $\pm 5.66\%$	$\Delta 6.35\%$
過去喫煙群 6名	16.05 $\pm 13.62\%$	16.83 $\pm 12.08\%$	$\Delta 0.78\%$
全体 29名	9.76 $\pm 10.43\%$	13.54 $\pm 8.54\%$	$\Delta 3.78\%$

\* ; 統計学的に有意な変化ある。p<0.05

後日の小講義アンケートでは、これまで理解しがたかった検査の意義や疾患の概要についての理解が得られ、9 割以上の参加者が大変満足であったとの結果が得られた。また、講義中も積極的に質問が出たり、それらの質問に対して別の受診者からのコメントがあったりと、参加者が CT 肺気腫を自らの問題としての認識ができていくことが確認された。

#### 【考察】

今回のプログラム参加者では、98 年度の喫煙者 27 名中 16 名 (59.3%) がタバコをやめた。受診者へ CT 画像を示しながら、肺気腫とタバコとの関連を説明することは禁煙の動機づけになるものと思われる。ただし、今回の検討ではプログラム参加に賛同する者、肺気腫や禁煙に関する意識が高い者を対象としたという bias がある。したがって、CT 肺気腫を指摘されたが参加しなかった者や、総合健診受診者全体の解析を詳細に行い、どのような因子が禁煙に効果を及ぼすのかを調査してゆく必要がある。また、現在も喫煙中である参

加者の中には、ニコチン離脱症状のために禁煙に踏み切れない人や、一度禁煙したが体重増加をきっかけに再喫煙してしまった人がいた。彼らに対してニコチン置換療法や食事・運動指導を併用して、効果的な禁煙指導を展開してゆく。

喫煙群では、%FEV1.0・MMEF%・V50 %において、有意な低下が見られた。MMEF%は、末梢気道障害の評価に有効とされるが、CT 肺気腫のように比較的初期に発見される閉塞性疾患についての検討項目として重要と思われる。今後、CT 肺気腫やひいては喫煙者全体の呼吸機能検査の評価をするために、総合健診の検査項目のひとつとして導入することを検討したい。今回、タバコを止めることで CT 肺気腫の進行ならびに呼吸機能低下が抑制されることが示唆されたが、気腫性変化は喫煙歴・個々人の感受性に加え、病理学的な亜型なども考慮しなくてはならず、今後も対象者を拡大し検討を継続して行く必要がある。また、禁煙後体重増加の傾向があったが、これは内臓脂肪の増加が示唆される。内臓脂肪の増加は、メタボリックシンドロームの大きな原因であるとともに、横隔膜を挙上させ肺の運動を抑制する可能性がある。今後 CT を用いた内臓脂肪検査にて実態調査 (2005 年度の本プログラムに導入) をし、総合的な生活指導プログラムつくりにつなげたい。

CAD を用いた %LAA 解析については、全体として気腫性変化の進行が見られた。禁煙群では喫煙群と比較して、LAA の拡大は抑えられると期待したが、今回の検討では禁煙群で有意に進行するという逆の結果となった。医師による視覚的な評価でも、禁煙者には明らかな進行を認める受診者がいた。一方で、過去喫煙群 (6 年以上の禁煙を継続している群) では、経時的に有意な %LAA の増加は認めなかった。これは、比較的長期の禁煙を継続すると最終的には CT 肺気腫の進行が抑制される可能性を示唆する。今回の調査は Randomized controlled trial ではなく、対象者の人数も多いとは言えず、さまざまな bias を含んでいる。また、CAD を用いて解析したことにより、視覚的な評価によりも客観的に LAA を抽出でき、

更には効率のよい解析が可能であった。しかし、CADは主にCT値を元にLAAを抽出するため、back groundの肺野濃度が%LAAの数値に影響を及ぼす。これには、吸気状態や胸壁の構造物や重力効果による肺野腹側と背側の濃度差などがある。現在、分散を考慮した新しいCADアルゴリズムを導入しており、追試及び対象者や観察期間を拡大して検討を継続してゆく。

受診者に対しては、本プログラムを検査の実施と結果説明にとどめず、小講座形式にて集団介入することで効率化が図れたとともに、各医療従事者からの説明も受けることができ、検査への理解が深められた。特にCADにより視覚的にわかりやすい結果票を見せることと、他の受診者とのディスカッションを通して自らの問題点の具現化が図れたと思われる。COPD対策プログラム「イキイキ教室」は、CT肺気腫の臨床意義を明らかにするとともに、COPD予備軍への効果的な介入プログラムとして期待される。今回の初期経験を元に、対象者の拡大・検討項目の再考・CADの改善・運動処方などの新しいツールへの取り組みや運用面での簡略化などを行い、より良いプログラム開発を行ってゆく。

2004年に発行された「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第2版」では、画像診断の章に「集団検診」の項目が追加され、胸部CT検診の中で、肺気腫を早期発見することに期待が寄せられている。[8]CT検診ではGOLDの0期に相当する肺気腫症に至る前の状態の高リスク群をCT肺気腫として見つけることができる。[9]CT肺気腫を正しく拾い上げ、積極的な早期介入＝禁煙指導を行うことは、肺気腫症の発症を防止に大きく貢献できると確信する。また、気腫性肺嚢胞症合併症例の肺がん罹患率は、非合併症例の32倍とする報告[10]があるが、CT肺気腫は、まさに肺がんの高危険群ともいえる。CT肺気腫の取り扱い、肺がん検診を行ううえで非常に重要な事項であり、今後も継続した研究が必要である。

謝辞：本プログラムの立ち上げ・運用に参加した、当センタ臨床検査技師 豊田明子氏、菊池史子氏、同産業保健師 木伏美和氏に感謝いたします。

## 文 献

- [1]山田耕三, 野田和正, 田中利彦, 他: ヘリカルCTによる検診モード画像を用いた肺気腫の早期発見 胸部CT検診 1998; 5: 150-156
- [2]谷野美智枝, 西村正治, 別所智子, 他: 中高年肺癌CT検診における気腫病変の発症頻度 日本呼吸会誌 2000; 38: 368-372
- [3]名和 健, 中川 徹, 草野 涼, 他: 胸部CT検診における肺気腫性変化・喫煙歴・呼吸機能との関連. 日呼吸会誌 2002;40:468-472
- [4]草野 涼, 中川 徹, 山本 修一郎, 他: CT肺気腫を有する受診者の5年後の喫煙行動と臨床検査の変遷. 胸部CT検診 2005;12:206-210
- [5]名和 健, 中川 徹, 草野 涼, 他: 「CT肺気腫」定量評価ソフトウェア(riskPointer)の開発. 胸部CT検診 2004; 11: 104-107
- [6]草野 涼, 中川 徹, 山本 修一郎, 他: 胸部CT検診におけるCT肺気腫自動解析装置(riskPointerTM)を用いた非喫煙成人肺野の評価. 胸部CT検診 2004; 11: 108-113
- [7]日本呼吸器学会肺生理専門委員会: 呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー、フローボリューム曲線、肺拡散能力— 第1版、北海道、日本呼吸器学会; 2004
- [8]日本呼吸器学会COPDガイドライン第2版作成委員会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第2版, メディカルレビュー社, 東京, 2004: 32-37
- [9] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report, 2001
- [10] Stoloff IL, Kanofsky P, Magilner L: The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. Arch Environ Health 22: 163-167, 1971

## An intervention program for CT-emphysema -REFRESHING BREATH PROGRAM-

Suzushi Kusano<sup>1)</sup>, Tohru Nakagawa<sup>1)</sup>, Shuichirou Yamamoto<sup>1)</sup>, Shuichirou Hosoda<sup>1)</sup>, Masataka Irokawa<sup>1)</sup>, Toshimitsu Kobayashi<sup>1)</sup>

Hitachi Health Care Center, Hitachi Ltd. Hitachi<sup>1)</sup>

## Summary

[Purpose] To assess the feasibility of conducting a unique intervention program for the pulmonary emphysema which detected as low attenuation area with low-dose spiral CT on the health check-up.

[Material] The institutional review board approved this study. Informed consent was attained from all participants prior to this program 34 males with pulmonary emphysema participated this program voluntarily. They were 27 current smokers and 7 former smokers with at least a [Method] The suspicious cases were those who had significant or non-significant low attenuation area in LDCT. They defined various dimensions of pulmonary emphysematous change in thin-section CT for further examination. HRCT scanning was performed at three selected anatomic levels: (1) the aortic arch (upper lung fields), (2) the carina (middle lung fields), and (3) 3 cm above the top of the diaphragm (lower lung fields). Participants' CT images were analyzed by an automated computer analysis system for detection of Low attenuation area. We evaluated a relationship between smoking habit and the change of %LAA, pulmonary function in last 6 years.

[Result] ① %FEV1.0 (forced expiratory volume) and MMEF%; (Maximum Mid-expiratory Flow) decreased significantly in the group of current smoker. And smoking cessation more than 6 years was supposed to stop the destruction of lung.

[Conclusion] Early intervention for CT-emphysema was supposed to prevent from clinical pulmonary emphysema.

Key words; CT screening, Pulmonary emphysema, and Automated computer analysis system

J Thorac CT Screen 2006;13:155-160



職域における喫煙対策 ～専門委員会  
「しえんの会」による禁煙外来と禁煙教室～

日立健康管理センター

林 真由美, 中 川 徹, 草 野 涼  
成 田 恵 子, 米 原 泰 子, 阿久津 美 穂  
村 上 薫, 瀧 本 み お, 久保田 純  
加 藤 隆 則, 小 林 俊 光, 田 中 好 子  
日 高 幸 義, 色 川 正 貴

# 職域における喫煙対策 ～専門委員会 「しえんの会」による禁煙外来と禁煙教室～

日立健康管理センタ

林 真由美, 中川 徹, 草野 涼, 成田 恵子, 米原 泰子,  
阿久津 美穂, 村上 薫, 瀧本 みお, 久保田 純, 加藤 隆則,  
小林 俊光, 田中 好子, 日高 幸義, 色川 正貴

**要旨** 当センタでは, 施設をあげた喫煙対策の展開を目的に, 禁煙支援専門委員会「しえんの会」を設け, 禁煙外来と禁煙教室を開催し, 高い達成率を得た. 特に教室受講者は, 外来受診者と比較して禁煙ステージが低かったにも関わらず, 達成率が高かった. 充実した教室プログラムが, 達成率向上のために有効であると考えられ, 今後も定期的に開催する.

**索引用語:** 禁煙外来, 禁煙教室, 禁煙ステージ

## はじめに

職域における喫煙対策は, 従業員への健康支援と快適な職場形成に有効である.<sup>1)</sup> 我々は, 施設をあげた喫煙対策を目的に, 1998年12月, 禁煙支援専門委員会「しえんの会」を設け, 個別指導の禁煙外来に続き, グループワークなどを組合せた禁煙教室を開催した.

## しえんの会の概要

当施設は約100事業所36,000名の従業員に対し, 事業所担当制で産業保健活動を行っている。「しえんの会」の目標は, 組織的な喫煙対策の取組みと職域全体の喫煙率の低減である。「しえんの会」という名称は

“紫煙の止煙を支援する” という意味を込めて公募により決定した.

構成人員は, 医師・保健師・看護師・臨床検査技師・診療放射線技師・カウンセラー・事務の17名である。「しえんの会」では, 教育資料や指導マニュアルを作成し, 禁煙支援の標準化を目指した. また, 専用電話回線での相談対応, ポスター・社内ホームページなどの広報を行った. 更に, 外来評価と受診者追跡を目的に, 受診者をデータベース管理した.

## 対象と方法

2000年4月より従業員と特例退職被保険者を対象に, 当施設および構内診療所で

禁煙外来を開設した。費用は自費診療とし、初診から2週間毎に計5回受診とした。外来時に検査(体重・呼気中CO濃度)、保健師・医師による面接と処方を行い、禁煙開始から3日目の離脱症状が強い時期に保健師が電話・メールにより状況確認と指導をした。(図1)禁煙開始から3ヶ月後に状況を確認し、アドバイスを記載したリーフレットと達成認定書を発行した。(図2)

更に、介入強化を目的に、2003年12月と2004年4月の大型連休前に禁煙教室を開催した。1回につき約2時間、内容は、講義・グループワーク・決意表明の寄せ書き・検査・個別面接である。(図3)その後は禁煙外来の再診として対応し、外来終了後に受講者の近況とコメント・禁煙継続のアドバイスをまとめた禁煙ニュースを発行した。(図4)

禁煙外来の実際

初診(20分)	ニコチン依存度・禁煙意欲の確認 検査(体重・呼気中CO濃度測定) 医師・保健師による面接
3~4日目	離脱症状へのアドバイス
再診(10分) (2週間毎)	医師・保健師による面接 検査(薬剤処方)
8週目	外来終了
3ヵ月後	保健師面接 3ヶ月間禁煙継続=達成者 認定証・リーフレット発行

図1 禁煙外来の実際

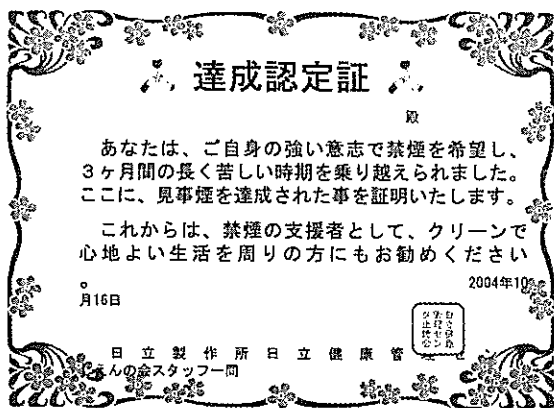


図2

教室	検査(体重・呼気中CO濃度測定) 講義(ニコチン依存と離脱症状への対処) グループワーク(仲間作りと禁煙意欲の共有) 寄せ書き(決意表明) 個別面接・希望者にはニコチン置換療法
再診(10分) (2週間毎)	当施設・各診療所にて個別外来として対応
8週目	外来終了 禁煙ニュース発行
3ヵ月後	保健師面接 3ヶ月間禁煙継続=達成者 認定証・リーフレット発行



図3 禁煙教室の実際

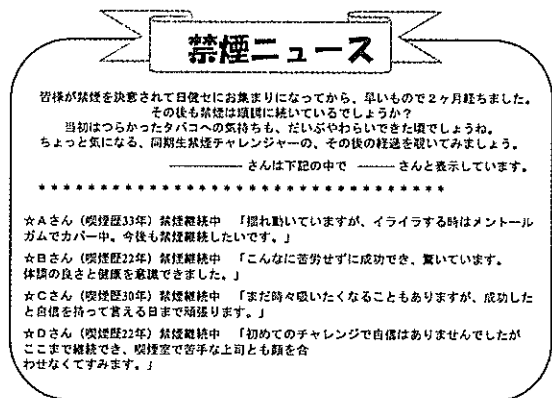


図4

結果

2000年4月から2004年7月までの外来受診者は256名(外来226名・教室30名)であった。禁煙開始から3ヶ月経過した者は239名(外来211名・教室28名)そのうち禁煙が継続できた達成者は147名(外来122名・教室25名)達成率は61.5%(外来57.8%・教室89.3%)であった。(表1)初診問診票により、受診者の禁煙ステージ(Prochaska)<sup>2)</sup>を分類すると、「近いうちに禁煙したい」と回答した準備期が72.0%と最も多かった(外来の関心期16.2%・準備期72.0%・実行期11.8% 教室の関心期28.6%・準備期71.4%・実行期0%)。(表2)

### 考 察

当施設管轄事業所の喫煙率は年々低減を認め、当施設が実施してきた禁煙支援プログラムが有効であることが示唆された。(図5) また、外来・教室ともに、受診3ヶ月目の達成率は、これまでに報告されている他施設における禁煙支援による達成率(平均50%)よりも高かった。<sup>3) 4)</sup>

教室受講者は外来受診者と比較して、開始時の禁煙ステージが低かったにも関わらず、達成率が高かった。受講者数が少数であったため、統計処理は行っていないが、充実した講義や資料、受講者同士の仲間意識などが、達成率を高めたと推察される。外来終了後、自力で禁煙を継続する時期に、禁煙ニュースを通し仲間の状況を知ることにも励みとなったと考えられる。充実した教室のプログラムが、達成率向上のために有効な方法と考えられ、今後も定期的を開催する。

一方、初診時の禁煙ステージが高い外来受診者の達成率を更に向上させるために、効果的な支援方法についても検討中である。

さらに、将来的には、産業保健スタッフだけでなく、事業所安全衛生担当者や禁煙達成者が助言者となり、周囲の禁煙希望者を支えていく体制をつくり、職域の喫煙率低減を、今後も継続的に目指していきたいと考える。

表1 禁煙達成率(3ヶ月継続)

	達成	失敗
外来 (221名)	122名 (57.8%)	99名 (42.2%)
教室 (28名)	25名 (89.3%)	3名 (10.7%)

表2 初診時の禁煙ステージの内訳(%)

	無関心期	関心期	準備期	実行期
	禁煙しようと思わない	いつから禁煙か未定	近いうちに禁煙	すでに禁煙開始
全体 239名	0	17.5	72.0	10.5
外来 211名	0	16.2	72.0	11.8
教室 28名	0	28.6	71.4	0

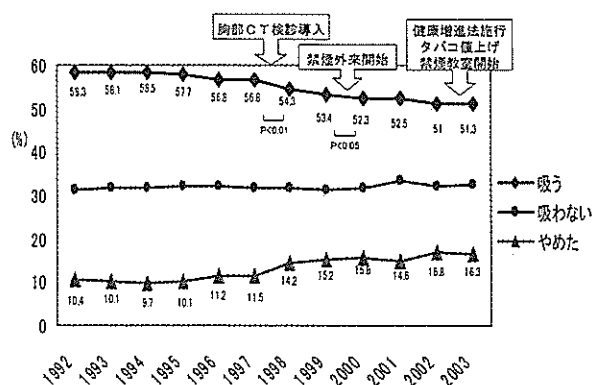


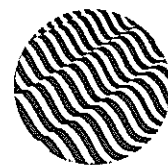
図5 喫煙率の推移

### 文 献

- 1) 厚生労働省編:喫煙と健康— 喫煙と健康問題に関する報告書, (株)保健同人社. 174-251. 367-374. 2002.
- 2) Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. American Journal of Health Promotion. 1997; 12 (1): 38-48
- 3) 中村正和:わが国における禁煙外来の現状と課題「わが国における禁煙外来の現状—アンケート調査の結果より—」. 第1回禁煙指導研究会抄録. 4-6. 1997.
- 4) 石井周一:わが国における禁煙外来の現状と課題「禁煙外来・禁煙対策の事例紹介」. 第1回禁煙指導研究会抄録. 7-9. 1997.
- 3) 4) <http://www.nosmoking.jp/information/profile/syrk.html>

# 日本がん検診・診断学会誌

---



JAPANESE ASSOCIATION FOR CANCER DETECTION AND DIAGNOSIS 第13巻 第2号

日本がん検診・診断学会

## 胸部 CT 検診における読影の実際 —比較読影が容易なシステムの開発—

Development of a comparison reading system for thoracic CT screening

中川 徹<sup>1)</sup>, 草野 涼<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日立健康管理センタ

Toru Nakagawa<sup>1)</sup>, Suzushi Kusano<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Hitachi Health Care Center

### Abstract

Real reading of thoracic CT screening data has methods as follows. There are methods to observe a hard film, by reconstitution image indication in a monitor, by Sine indication in a monitor.

If we observe data in the first time, there is a difference in neither methods. We compare image data in an annual repeat screening, and interpretation comes to need a device to do it.

We developed a comparison reading system on the basis of comparison of annual image data. A characteristic of a comparison reading system included; ① Comparison reading is possible with one 18.1 inches liquid crystal display. ② A server transfers from the DVD libraries that the past data are stored automatically. ③ We can compare image data for a year. ④ An operation procedure simplifies it. ⑤ We can synchronize CT data automatically. ⑥ We can display various disposal images (computer-aided diagnosis (CAD) system indication).

Repeat CT screening is important as a means of diagnosing SPNs efficiently. It is important that we can compare the past image with the latest image easily.

**Key Words:** thoracic CT screening, comparison reading system, computer-aided diagnosis (CAD)

### 1. はじめに

当施設における胸部 CT 検診の読影は開始当初から、1 mm 補間シネディスプレイ画像を用いてきた。2 年目以降からは比較読影が必要になり、CRT モニタを 1 台追加して、前回および今回画像を同期させ比較読影した。比較のための過去 CT データは検査前日に光ディスクからハードディスクに手動で移動させるため煩雑であった。また、モニタが 2 台あり、それぞれに画像解析装置が接続し、過去データ選択にも時間がかかった。使用中の装置自体の老朽化もあり、様々な比較読影作業時の問題点を解決すべく、新たなシステムを日立メディコ技術研究所と共同開発した。

### 2. 目 的

胸部 CT 検診の実際の読影には、ハードフィルムを観

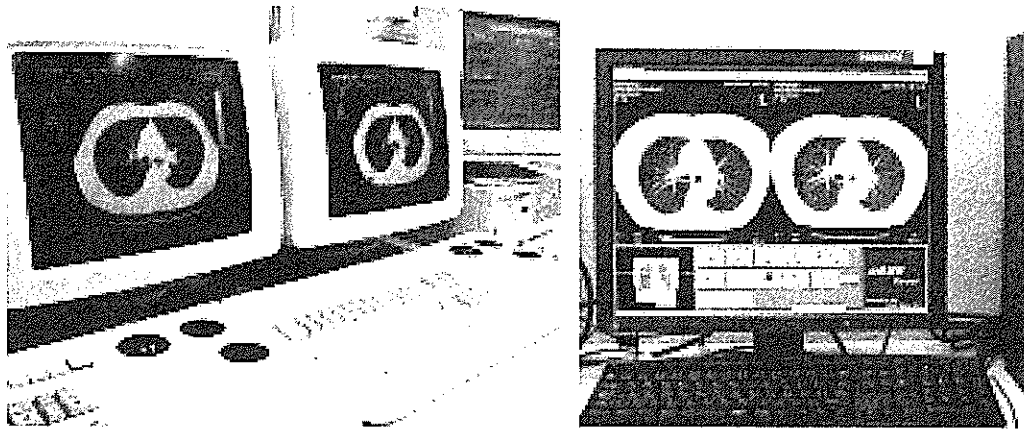
受稿 2005 年 9 月 12 日 受理 2006 年 1 月 16 日

察する方法、モニタ上再構成画像表示で観察する方法、モニタ上シネ表示で観察する方法などが用いられている。初回時データを観察するのであれば、上記いずれの方法でも差異はないと思われるが、繰り返し検診時データを比較して読影するためには工夫が必要になってくる。今回われわれは、複数年の画像データの比較を踏まえた比較読影システムを開発したので報告する。

### 3. 方 法

旧システムは、14 インチ白黒 CRT モニタを 2 台使用し、過去画像と現在画像を同期させてシネ表示させ比較読影を行っていた (図 1)。この方式でも適切な比較読影が実施でき効果的であったが、いくつかの課題があった。

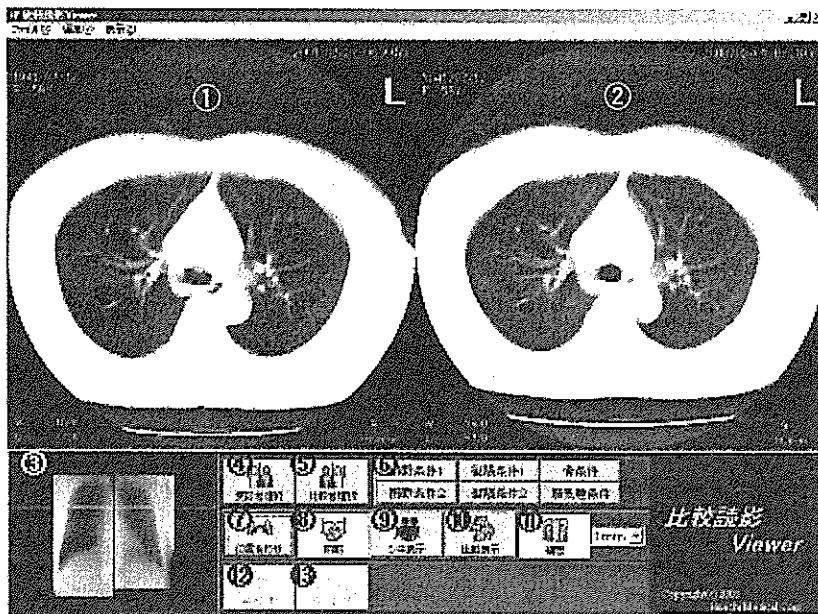
大きな問題のひとつは、過去画像を観察するには光ディスクに保存してあるデータを 1 例 1 例手作業で読影装置に転送するのに手間がかかることであった。また、読影する段になると、別々の画像観察装置に過去と現在画



旧システム

新システム

図1 旧読影システムと新読影システム



- ①現在画像表示領域
- ②過去画像表示領域
- ③現在/過去スカウト画像表示領域
- ④受診者（現在）画像選択ボタン
- ⑤比較者（過去）画像選択ボタン
- ⑥WL/WWプリセットボタン
- ⑦現在/過去画像位置合わせボタン
- ⑧現在/過去画像同期ボタン
- ⑨シネ表示ボタン
- ⑩比較表示ボタン
- ⑪補間表示ボタン
- ⑫長さ計測ボタン
- ⑬ROI計測ボタン

図2 新読影システム画面

像が保存されているために、それぞれの画像を手作業でシネ表示にセッティングし、位置を確認しながら調整するという手間もかかっていた。更にモニタの劣化が2台で均等ではなく発生し調整が難しいこと、読影環境も白黒CRTの場合は周囲の照度を落として観察しており、眼精疲労発生など作業環境に問題があること、CRTモニタ自体の生産が打ち切られる可能性が高く将来的にシステムが維持できないことなどが挙げられた。

そこで、新システムは、液晶モニタ1台で、DVDライブラリに保存してある過去データをサーバーが自動的に画像読影用PCに転送し、現在画像を読影する際には同時に過去画像が表示され、しかも読影位置が自動的にそろえられているシステムを構築した（図1）。

新システム比較読影ビューワの画面（図2）は前回画

像と今回画像が同時に観察できる。またコンピュータ支援診断（CAD）システムと連動させることによって、2画面の一方に自動診断結果画面を表示させることも可能である。将来的にはその他のMIP処理画像や三次元画像も切り替えながら、ひとつのビューワで観察できることが理想である。

#### 4. まとめ

CT検診はrepeat screeningが重要であるが、過去画像データを比較する必要があり、効率よく運用しないと時間やコストの無駄となりかねないし、読影者の負担が増えることでエラーを誘発しかねない。

特に複数回受診の場合、比較読影は複数回すべてのデータと最新画像の比較が容易にできるシステムの構築が

必要である。CADや次元画像の情報も同時に閲覧できることが望まれる。

#### 謝辞

本研究の一部は以下の研究班の援助を受けた。①厚生労働

科学研究費補助金『革新的な診断技術を用いたこれからの肺癌検診手法の確立に関する研究班』（鈴木班）②厚生労働科学研究費補助金『新しい検診モデルの構築と検診効率向上に関する研究』（土屋班）

## 要旨 日本がん検診・診断学会誌 13: 193-195, 2006

### 胸部CT検診における読影の実際——比較読影が容易なシステムの開発——

中川 徹, 草野 涼

胸部CT検診の実際の読影には、ハードフィルムを観察する方法、モニタ上再構成画像表示で観察する方法、モニタ上シネ表示で観察する方法などが用いられている。初回時データを観察するのであれば、上記いずれの方法でも差異はないが、繰り返し検診時の画像データを比較して読影するためには工夫が必要になってくる。

今回われわれは、複数年の画像データの比較を踏まえた比較読影システムを開発したので報告する。比較読影システムの特徴は、①18.1インチ液晶モニタ1台で比較読影可能、②過去データが保存されているDVDライブラリからサーバーが自動転送、③複数年分の画像データが比較可能、④操作手順が簡略化、⑤自動的に位置合わせ可能、⑥複数の各種処理画像が表示可能（コンピュータ支援診断（CAD）システム表示など）である。

胸部CT検診において繰り返し検診が重要であるが、特に複数回受診の場合、比較読影は複数回すべてのデータと最新画像の比較が容易にできるシステムの構築が必要である。

キーワード：胸部CT検診，比較読影，コンピュータ支援診断



## Phase I/II Study of Paclitaxel+Carboplatin for Refractory or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer

AKIHIKO GEMMA<sup>1</sup>, MASAHIRO SEIKE<sup>1</sup>, SEIJI KOSAIHIRA<sup>1</sup>, YUJI MINEGISHI<sup>1</sup>,  
RINTARO NORO<sup>1</sup>, MICHIYA NARA<sup>1</sup>, YUKIO HOSOMI<sup>1</sup>, TETSUYA OKANO<sup>1</sup>,  
YUTAKA KOKUBO<sup>1</sup>, AKINOBU YOSHIMURA<sup>1</sup>, MASAHIKO SHIBUYA<sup>2</sup> and SHOJI KUDOH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo;

<sup>2</sup>The the Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infection Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

**Abstract.** A gene-drug correlation analysis was previously performed in lung cancer cell lines using the NCI60 program. On the basis of this work, a phase I/II pilot study of weekly paclitaxel and carboplatin (CBDCA) was subsequently planned for refractory or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). Safety and antitumor effects were evaluable in all 30 patients registered for this study. Seven patients were stage IIIB and 23 were stage IV. At level 5 (paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> and CBDCA AUC5), toxicities were not dose-limiting factors, but three out of the initial six cases had infusion skips. Our recommended dose was paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> and CBDCA AUC5. The response rate was 50% (9/18)(95% CI: 27-73%) in step 5. The median survival time was 12 months. This combination showed a promising clinical activity with mild toxicity and should be selected for the investigational arm of phase III trials to be compared with either docetaxel or pemetrexed.

Many patients with solid tumors still exhibit poor prognosis, even though a wide range of anticancer agents have been developed. Many theories have been developed regarding the optimization of cancer chemotherapy, including the use of more intensive treatment schedules (1, 2) and alternative chemotherapy (3, 4), as well as the application of relevant sensitivity tests *in vitro* (5, 6). However, significant improvement is still needed in this respect. With regard to the treatment of lung cancer, there are many anticancer agents in use, such as cisplatin (CDDP), carboplatin

(CBDCA), docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, 5-fluorouracil (5FU), CPT-11, etc. A number of combination therapy regimens employing platinum compounds have also proven to be effective (7) and are widely applied in the initial treatment for inoperative non-small cell lung cancer (NSCLC) (8). In addition, docetaxel and pemetrexed have been reported to be effective as second-line chemotherapy for NSCLC (9, 10), and there are many ongoing clinical trials that may further optimize the use of these agents for the treatment of NSCLC (11-14). However, the effect of these therapies on improving patient survival remains far from satisfactory at present (7-9). It is, consequently, desirable to find more appropriate therapeutic options.

Recently, genome-wide gene expression profiling, through both cDNA and oligonucleotide arrays, has been greatly facilitated (15-17). Of particular relevance was the use of DNA array-based methodology by the National Cancer Institute (NCI) to assess the gene expression profiles of 60 human cancer cell lines of diverse tissue origin (NCI60 set), with a view to determining associations with the extensive drug sensitivity data accumulated on this cell line cohort to date (18). The NCI60 gene expression study was analogous, in some respects, to the assessment of clinical tumors for markers that predict sensitivity to therapy.

The essential aim of our study was to utilize similar advanced gene expression profiling technologies and drug sensitivity assays to aid in the selection of appropriate drug combinations for the treatment of lung cancer (19). Using ten human cancer cell lines, DNA array-based gene expression profile analysis was performed using both cDNA filter arrays (representing 1,300 cancer-related and drug resistance-associated genes) and high-density oligonucleotide arrays (Affymetrix GeneChips). In addition, the sensitivity of these cell lines to eight commonly used anticancer agents, namely docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, 5FU, SN38 (an active metabolite of CPT-11), CDDP and CBDCA was examined, *via* MTT assay. The cytotoxic activity of each

*Correspondence to:* Akihiko Gemma, MD, Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan. Tel: 81-3-3822-2131, Fax: 81-3-5685-3075, e-mail: agemma@nms.ac.jp

*Key Words:* Paclitaxel, carboplatin, refractory or recurrent cases, non-small cell lung cancer.

of these anticancer agents was then related to the corresponding gene expression pattern in each of the cell lines. This analysis suggested that docetaxel, paclitaxel, CBDCA and gemcitabine belonged to isolated clusters, suggesting a possible benefit regarding their use in second-line chemotherapy regimens.

On the basis of this work, a phase I/II pilot study was planned for the combined use of paclitaxel and CBDCA on a weekly basis for the treatment of refractory or recurrent NSCLC. The following points provide the rationale for this clinical trial: a) established chemotherapy for recurrent or refractory NSCLC is restricted to docetaxel and Pemetrexed regimens, the activities of which have not been satisfactory to date; b) our drug sensitivity and gene expression profiling data support the use of this combination for the treatment of refractory or recurrent NSCLC; c) the paclitaxel and CBDCA combination is one of the standard regimens used for the treatment of NSCLC, with only mild side-effects; d) weekly paclitaxel may provide an improved therapeutic index with decreased toxicity; e) weekly paclitaxel and CBDCA may be promising for the chemotherapy of recurrent or refractory NSCLC patients because of the mild toxicities and expected activities. The recommended dose of weekly paclitaxel and CBDCA for the treatment of recurrent or refractory unresectable NSCLC is, however, unknown.

### Patients and Methods

**Patient selection.** Patients with the following criteria were enrolled in the study: histological or cytological diagnosis as Stage IIIB or IV NSCLC cases; recurrent or refractory disease and one prior chemotherapy regimen; measurable disease; a performance status ranging from 0 to 2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale; sufficient viable organ functions, including bone marrow functions (12,000 >WBC >4,000/mm, PLT >100,000, Hb >9.5 g/dl), hepatic functions (GOT and GPT <twice the normal level, T.Bil. <1.5 mg/dl), renal functions (serum Cr <1.5 mg/dl, Ccr (24 h) >40 ml/min); survival >3 months; 4 or more weeks since the previous chemotherapy or 6 or more weeks since radiation therapy, in principle, with the provision that even 2 weeks would be sufficient following administration of metabolic antagonists and BRM; age between 20 and 75 years. Informed consent was obtained from all enrolled patient.

Patients were not eligible for the study if they had any of the following: severe complications, such as a large amount of pleural effusion, ascites, pericardial effusion, severe infection, severe diabetes, severe hypertension, pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, severe bleeding, active ulcer in the digestive tract, double cancer, severe neuropathy, etc.; brain metastasis and neurological instability; a history of drug hypersensitivity; were or might be pregnant or were lactating; any other characteristic judged unsuitable by the investigators.

**Drug administration.** Paclitaxel and CBDCA were injected intravenously on days 1, 8 and 15 and day 1, respectively. Paclitaxel was diluted in 250 ml of 5% glucose or saline and infused for 1.5 h. Following this, CBDCA was infused for 1 h with

Table I. Dose escalation in phase I/II pilot study of paclitaxel and CBDCA for refractory or recurrent NSCLC.

Level	TXL (mg/m <sup>2</sup> )	CBDCA (AUC)
1	60	5
2	70	5
3	80	5
4	90	5
5	100	5

TXL: paclitaxel;  
CBDCA: carboplatin.

more than 250 ml of 5% glucose or saline. All the patients received prophylactic premedication comprising dexamethasone, an anti-histamine agent and an H2-blocker before paclitaxel infusion and a 5-HT3 serotonin receptor antagonist before CBDCA infusion. Responding patients could continue to receive treatment every 4 weeks until disease progression or the development of serious toxicity. The doses of paclitaxel were escalated, as indicated in Table I. If patients had grade 1 thrombopenia, grade 2 leukopenia (neutropenia) at day 8, or grade 2 thrombopenia, grade 3 leukopenia (neutropenia) at day 15, drug administration was not performed before recovery from the adverse events. Drug administration was skipped when the therapy was delayed for more than 7 days.

**Clinical care of the patients.** The pretreatment evaluation consisted of a complete history and physical examination, posteroanterior and lateral chest X-ray, complete blood cell count and serum chemistry analysis. Computed tomographic (CT) scans of the chest to the level of the adrenal glands were obtained in all patients. CT scans of the brain, abdomen and pelvis, and radionuclide bone scans were performed when clinically indicated. All the pretreatment laboratory work was obtained within 14 days of study entry, whereas the X-rays or CT scans utilized for tumor measurements were obtained within 28 days of study entry. A complete blood cell count was repeated every week and the serum chemistry analysis was repeated on day 1 of each treatment cycle. Relevant studies for tumor measurement were repeated after each 4-week cycle.

**Dose escalation and definition of dose-limiting toxicities (DLT) and maximum-tolerated dose (MTD).** Dose escalation was based on the toxicities encountered during cycle 1 and the DLT was defined as: febrile neutropenia (fever 38°C > with grade 4 neutropenia); grade 4 neutropenia or leukopenia lasting longer than 4 days; thrombocytopenia (<30,000/μl); any other grade 3 non-hematological toxicity except nausea, vomiting, or alopecia; other important adverse effects.

At least three patients were enrolled at each level. If none of the first three patients treated experienced DLT, escalation then proceeded to the next dose level (Table I). If DLT was observed following the first cycle in one or two patients, then an additional three patients were enrolled. If three or more patients experienced DLT, then enrollment was ceased and this level was considered to be the MTD. If the rate of the patients with skipped schedules was more frequent than one-third, then this level was also considered to be the MTD.

Table II. Patient characteristics.

Total number of patients	30
Gender; Male : Female	19:11
Age (years); median (range)	59.9 (38-75)
Performance status; 0:1:2	18:11:1
Histology; Ad:Sq:others	20:7:3
Stage; IIIB:IV	7:23
Number of patients with measurable lesion	30

*Dose modifications.* If grade 4 leukopenia (neutropenia) occurred, a dose reduction (paclitaxel 10 mg/m<sup>2</sup> and CBDCA AUC 1 reduction) was required. A reduction (10 mg/m<sup>2</sup>) of paclitaxel was required for grade 3 liver or neurological events. In patients who developed severe events, the protocol therapy was discontinued.

*Assessment of toxicity and response.* The treatment toxicity was graded according to the NCI-Common Toxicity Criteria (version 2.0). Complete blood counts, liver function tests, serum chemistry, physical examination and toxic effects were monitored at least every week. An assessment of response to the protocol therapy was performed after every cycle of therapy, according to the standardized response definitions established by the WHO (20).

*Statistical planning for pilot study of activities.* In accordance with optimal two-stage phase II design, the treatment program was formulated to reject a response rate of 7% (p0) and provide a statistical power of 85% in assessing the activity of the regimen as 25% (p1) with an alpha error of less than 0.05 and a beta error of less than 0.20. Twenty-three patients were required; 16 for the first step.

This study was performed after approval by the Clinical Investigations Committee of the Nippon Medical School Main Hospital, Japan.

## Results

*Patient characteristics.* Safety and antitumor effects were evaluable in all 30 enrolled patients. The characteristics for the evaluable patients are provided in Table II. Seven patients were stage IIIB and 23 were stage IV. The median age of the patient cohort was 59.9 years.

*Toxicities.* The incidences of abnormal laboratory findings, plus symptoms and signs of toxicity are indicated in Tables III and IV, respectively. It was possible to evaluate laboratory findings for all 30 patients in the study. Grade 4 neutropenia was observed in two patients in step 5. There were no grade 3 non-hematological toxicities. The above toxicities were not dose-limiting factors. Three out of the initial six cases at level 5 had infusion skips. The dose used in step 5 was consequently assigned as the MTD. The recommended dose was paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> and CBDCA AUC 5. Finally, seven out of 18 cases at level 5 had infusion skips, although there were no severe toxicities considered to be dose-limiting factors.

Table III. Hematological toxicities.

Step	No. patients	WBC (grade)	ANC (grade)	Platelet (grade)	Anemia (grade)
		2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4
1	3	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
2	3	1 1 0	1 1 0	0 0 0	1 0 0
3	3	2 1 0	3 0 0	0 0 0	0 0 0
4	3	2 1 0	2 1 0	0 0 0	0 0 0
5					
(phase I)	6	3 1 1	2 0 2	0 0 0	0 0 0
(phase II)	12	3 3 2	0 7 2	1 0 0	0 0 0

WBC: white blood cell count;  
ANC: absolute neutrophil count.

Table IV. Non-hematological toxicities.

Step	No. patients	Nausea (grade)	Arthralgia (grade)	Neuropathy (grade)	Skin (grade)
		2 3 4	2 3 4	2 3 4	2 3 4
1	3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
2	3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
3	3	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
4	3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
5					
(phase I)	6	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
(phase II)	12	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0

Table V. Response in relation to step.

Step	No. patients	Response				Response rate (%)
		CR	PR	NC	PD	
1	3	0	0	3	0	0
2	3	0	0	2	1	0
3	3	0	1	0	2	33.3
4	3	0	1	1	0	33.3
5	18	1	8	7	2	50.0

CR: complete response;  
PR: partial response;  
NC: no change;  
PD: progressive disease.

*Antitumor effects.* The antitumor effects achieved in each step are shown in Table V. An interim analysis was conducted on the 18 patients in step 5, and a response was observed in nine patients. The response rate was 50%, with a 95% CI of 27-73%. The relationship between the drugs used in prior chemotherapy and the response rate with this combination is depicted in Table VI. The combination chemotherapy was active in those patients previously treated with docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, CDDP or 5FU derivatives. The

Table VI. *Drugs used in prior chemotherapy and response at step 5.*

Drugs used in prior chemotherapy	Response (number of patients)				Response rate (%)
	CR	PR	NC	PD	
Docetaxel	0	2	3	2	28.8
Gemcitabine	0	5	3	0	62.5
Vinorelbine	1	2	3	0	50.0
Cisplatin	1	3	3	2	44.4
5FU derivatives	0	3	1	0	75.0

CR: complete response,  
PR: partial response,  
NC: no change,  
PD: progressive disease.

median survival time in this regimen was 12 months. The median observation time for the cases was 24 months and 16 patients were observed for more than 1 year. Eight out of the 18 patients were alive on May 25, 2005.

**Discussion**

We had previously used a DNA array-based gene expression profiling approach, together with assessment of the cytotoxic activity of several widely applied anticancer agents, in a collection of human lung cancer cell lines (19). In particular, the gene expression was related to drug sensitivity patterns in these cell lines. According to our combined cytotoxicity and transcript analysis, vinorelbine, 5FU, SN38 and CDDP were clustered together. On the other hand, docetaxel, paclitaxel, CBDCA and gemcitabine were not grouped together, suggesting that these drugs might be good candidates for the treatment of recurrent or refractory NSCLC. Docetaxel is known to be clinically active in second-line chemotherapy for NSCLC (9). The gene expression was analyzed using two different DNA array formats, namely the spotted filter and GeneChip arrays, and similar results were obtained. On the basis of our molecular and pharmacological analysis, a phase I/II study of weekly paclitaxel + CBDCA was planned as a clinical investigation into alternative regimens for the treatment of recurrent or refractory NSCLC. Established docetaxel and pemetrexed regimens were found to provide unsatisfactory results (9, 10). The latter combination chemotherapy for patients with recurrent or refractory disease seemed to exert severe toxicities, whereas the paclitaxel and CBDCA combination, as the standard regimen of NSCLC has mild side-effects (7). A weekly paclitaxel schedule may provide an improved therapeutic index with decreased toxicity (21).

In a pilot clinical study, our recommended dose was paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> and CBDCA AUC5. With this schedule, grade 4 hematological toxicities were observed in only two

patients. There were no grade 3 non-hematological toxicities. This paclitaxel + CBDCA combination, which involved a weekly schedule with mild toxicities, was tolerable for patients with recurrent or refractory disease. The paclitaxel + CBDCA combination is usually performed at the following dose levels: 225 mg/m<sup>2</sup> over 3-h infusion (paclitaxel) and AUC6 (CBDCA) (22). Our weekly schedule and CBDCA dose-setting (AUC5) appear adequate for second-line chemotherapy. In this study, the response rate was 50%, with a 95% CI of 19-68%. The median survival time was 12 months. Belani *et al.* reported that weekly a paclitaxel + CBDCA combination had a higher activity than other schedules used for initial chemotherapy (23). Docetaxel and pemetrexed were reported to be effective in the second-line chemotherapy of NSCLC (9, 10). However, the response rate reported was about 7%. The median survival time in the second-line docetaxel or pemetrexed therapy was about 8 months. Here, the weekly paclitaxel and CBDCA combination showed a promising clinical activity with mild toxicity in recurrent or refractory NSCLC patients. Recently, Numico *et al.* reported the promising activity of this regimen in the second-line chemotherapy (24). This regimen should be selected for the investigational arm in phase III trials in comparison to either docetaxel or pemetrexed.

The paclitaxel and CBDCA combination chemotherapy was characterized by remarkable activity in patients previously treated with docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, CDDP or 5FU derivatives (Table VI). These results of the clinical trials supported our molecular pharmacological analysis. Gene expression-drug sensitivity correlations, as provided by the NCI program, may yield improved therapeutic options for treatment of specific tumor types.

**References**

- 1 Murray N, Livingston RB, Shepherd FA *et al*: Randomized study of CODE *versus* alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 2300-2308, 1999.
- 2 Ayash LJ, Elias A, Wheeler C *et al*: Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral-blood progenitor-cell support for metastatic breast cancer: a feasibility study. *J Clin Oncol* 12: 37-44, 1994.
- 3 Fukuoka M, Furuse K, Saijo N *et al*: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83: 855-861, 1991.
- 4 Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH *et al*: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10: 282-291, 1992.
- 5 Salmon SE: Human tumor colony assay and chemosensitivity testing. *Cancer Treat Rep* 68: 117-125, 1984.