

抗癌剤による肺障害

—その現状と問題点—

工藤 翔二 吉村 明修*

[*Jpn J Cancer Chemother* 33(7):881-886, July, 2006]

Current Status and Problems of Anticancer Drug-Induced Lung Injuries: Shoji Kudoh and Akinobu Yoshimura (Fourth Dept. of Internal Medicine, Nippon Medical School)

Summary

Some large-scale clinical investigations on gefitinib-induced lung injury have been performed, which have much new information about anticancer drug-induced lung injuries and indicated significant problems in the development of new anticancer drugs. Analysis of gefitinib-induced lung injury revealed varying patterns of clinical features, ethnic differences in onset, risk factors for development and diagnostic difficulties in anticancer drug-induced lung injuries. Furthermore, we realized again underlying problems in the process of developing new anticancer drugs and the importance of post-marketing surveillance. We must elucidate the mechanism of anticancer drug-induced lung injuries to manage them effectively. Key words: Gefitinib, Anticancer drug, Lung injury, Development of new anticancer drugs, Corresponding author: Akinobu Yoshimura, Fourth Department of Internal medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

要旨 gefitinib による肺障害に関するいくつかの大規模な臨床的調査が行われ、抗癌剤による肺障害に関する多くの新たな知見が得られるとともに、新規抗癌剤開発における問題点も明らかになった。gefitinib による肺障害の解析により、抗癌剤による肺障害の多様な病態、発症に関する人種差、発症の危険因子、その診断の困難さが明らかになった。さらに、新規抗癌剤の開発過程に内在する問題点、市販後調査の重要性などについて再認識した。抗癌剤による肺障害に適切に対応するためには、その発生機序を明らかにする必要がある。

はじめに

gefitinib は、非小細胞肺癌に対する新規分子標的治療薬として、既治療非小細胞肺癌に対する優れた治療効果が報告され、その発売が期待されていた。2002年7月5日世界に先がけて輸入承認がなされ、同年8月19日に薬価収載、発売され、承認後12月までの5か月という短期間に推定約19,000人以上に投与された。現在、年間肺癌死亡数は約54,000人で、そのうち本剤が適応となる非小細胞肺癌患者数は45,000人と推定すると、非小細胞肺癌死亡患者の約80%に投与されたことになる。しかし、この5か月間に358例(約1.9%)に本剤による急性肺障害・間質性肺炎(interstitial lung disease: ILD)が発症し、うち114例(約0.6%)が死亡したことが明らかとなり社会的に大きな問題となった¹⁾。

表1にわが国で実施された臨床試験における抗癌剤による肺障害の発生頻度を示す。抗癌剤単剤による肺障害の頻度は0~3%程度である。その処方量を考慮すると専門施設といえどもせいぜい年間数例の薬剤性肺障害を経験するにすぎず、抗癌剤ごとにその詳細を把握するのは困難であった。しかし gefitinib による肺障害に対しては、その比較的高い発現率とその処方量により多数例の肺障害が発現したため、いくつかの大規模な臨床的調査が行われ客観的な多くの知見が得られるとともに、その問題点も明らかになった¹⁻³⁾。以下に gefitinib による肺障害を中心に、抗癌剤による肺障害の現状と問題点について述べる。

I. Gefitinib による肺障害の臨床的特徴

表2に示すように薬剤あるいは抗癌剤による肺障害は

多彩な臨床像を示すことが知られている。肺障害の主体は間質性肺炎であり、その病理所見は、① 非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)、② 好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia: EP)、③ 閉塞性細気管支炎器質化肺炎 (bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: BOOP)、④ びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD)、⑤ 過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia: HP) に分類されている⁴⁾。単一の薬剤、抗癌剤でもいくつかの臨床像、病理所見を呈する可能性があることは留意すべき重要な点である⁴⁾。

一般的に各肺障害の臨床所見、経過、治療の反応性、予後などはその病理所見に一致すると考えられている(図1)⁴⁾。非特異性間質性肺炎、慢性好酸球性肺炎の病理所見を呈するものは慢性の臨床経過を示し、急性好酸球性肺炎、閉塞性細気管支炎器質化肺炎、過敏性肺炎の病理所見を呈するものは急性あるいは亜急性の臨床経過を示す。びまん性肺胞傷害は一般的に急性の臨床経過を示すが、直接的細胞傷害作用肺傷害によるものでは、organizing DADの病理所見を示し数か月から数年を経て進行していく⁴⁾。

gefitinibによる肺障害の臨床的特徴は、投与開始後4週までの早期発症例が多く、また早期発症例は死亡例が多く、急激な臨床経過をとる傾向が示されている(表

表1 日本の臨床試験における肺障害の発生頻度

Irinotecan	1.3% (11/847)
Vinorelbine	2.5% (16/652)
Gemcitabine	1.5% (5/329)
Amrubicin	2.2% (4/181)
Paclitaxel	1.7% (6/349)
Docetaxel	0% (0/865)
Nedaplatin	0% (0/530)
Nogitecan	0% (0/530)
Gefitinib*	0.8% (2/241)

*: 108 foreigners were included besides Japanese patients

3)¹⁻³⁾。プロスペクティブ調査(特別調査)によると、肺障害の発生率(/100人週)は4週以内では1.0~1.3であったが、4週以降では0.2~0.7と減少傾向を示した。また転帰死亡の発生率(/100人週)は、4週以内では0.4~0.6であったが、4週以降では0.1~0.3と減少傾向を示している³⁾。

臨床的に gefitinib による肺障害と診断された剖検8例の病理組織所見は、基本的にびまん性肺胞傷害であった¹⁾。しかし、本剤による肺障害がすべてびまん性肺胞傷害とは考えにくい¹⁾。47例を対象に肺障害発症後のCT画像を解析したところ、画像パターンは、①急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia: AIP)様所見、②器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia: COP)様所見、③急性好酸球性肺炎(acute eosinophilic pneumonia: AEP)様所見、④肺野の縮みや牽引性気管支拡張を欠く両側肺野の淡いスリガラス陰影、に類別化され、病理学的にびまん性肺胞傷害を示唆する急性間質性肺炎

表2 薬剤性肺障害の分類⁴⁾

1. 間質性肺炎
 - 1) 非特異性間質性肺炎(NSIP)
 - 2) 好酸球性肺炎(EP)
 - 3) 閉塞性細気管支炎・器質化肺炎(BOOP)
 - 4) びまん性肺胞傷害(DAD)
 - 5) 過敏性肺炎(HP)
2. 気管支攣縮・喘息
3. 肺水腫
4. 肺胞出血
5. 胸膜炎(薬剤性ループス)
6. 縦隔リンパ節腫大
7. 肺血管障害

文献4)を改変

NSIP: nonspecific interstitial pneumonia,
EP: eosinophilic pneumonia,
BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia,
DAD: diffuse alveolar damage,
HP: hypersensitivity pneumonia

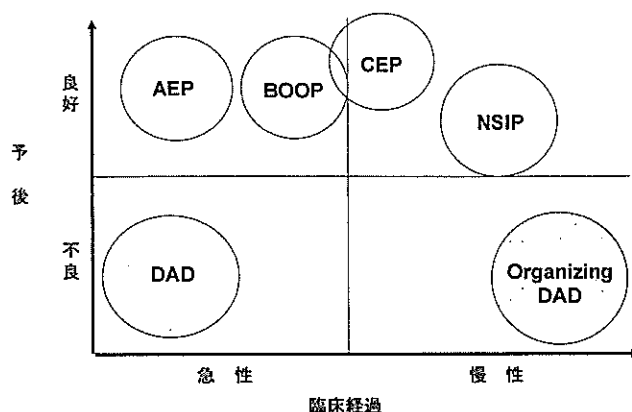


図1 抗癌剤による肺障害の病理パターンと臨床像

表3 急性肺障害・間質性肺炎の発現時期と転帰^{a)}

項目	転帰死亡以外				転帰死亡					
	安全性評価 対象症例	観察人日	発現症例数 (/100人週)	発生率 (/100人週)	発現症例数 中の割合(%)	症例数	発現症例数 中の割合(%)	安全性評価 対象症例 中の割合(%)	死亡となった 副作用の 発生率 (/100人週)	
観察期間	3,322	206,035	215	(0.7)	132	(61.4)	83	(38.6)	(2.5)	(0.3)
2週	3,322	44,433	63	(1.0)	39	(61.9)	24	(38.1)	(0.7)	(0.4)
4週	2,945	38,247	72	(1.3)	38	(52.8)	34	(47.2)	(1.2)	(0.6)
6週	2,470	31,527	30	(0.7)	18	(60.0)	12	(40.0)	(0.5)	(0.3)
8週	2,029	26,338	28	(0.7)	20	(71.4)	8	(28.6)	(0.4)	(0.2)
8週超	1,633	65,490	22	(0.2)	17	(77.3)	5	(22.7)	(0.3)	(0.1)
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
観察期間 (日)										
min-max	1.0~281.0		20~150.0	20~150.0	20~100.0		20~100.0			
mean±SD	62.0±45.0		28.6±23.6	31.1±25.7	24.5±19.3		24.5±19.3			
median	56.0		22.0	23.5	21.0		21.0			

観察期間別の急性肺障害・間質性肺炎の発現状況と転帰について解析を行った。発生率とは各観察期間でその副作用が発現した症例数を、その観察期間の観察人日〔全症例の観察期間(日数)の合計〕で割った値であり、「/100人週」(100人1週間当たり)に換算して示した。急性肺障害・間質性肺炎の発生率(/100人週)は、4週以内で1.0~1.3、6週以降で0.2~0.7であった。また急性肺障害・間質性肺炎のうち、転帰死亡の発生率(/100人週)は、4週以内で0.4~0.6、6週以降で0.1~0.3であった。

表 4 Gefitinib による肺障害に関する調査結果¹⁻³⁾

	専門家会議 (2003/03)	WJTOG (2003/07)	プロスペクティブ調査 (2004/08)
解析方法	自発報告 (発症例 152)	後向き解析 (全例 1,976 例)	前向き解析 (全例 3,322 例)
肺障害発症率	1.9%	3.2%	5.8%
死亡率	0.6%	1.3%	2.5%
危険因子		男性 喫煙歴 特発性肺線維症	PS 2 以上 喫煙歴 間質性肺炎 化学療法歴

様所見のみではなかった¹⁾。また、ステロイド薬が奏効した症例も報告されていることから、gefitinib による肺障害は多様な病理所見を呈すことが推測される。

II. 抗癌剤による肺障害と人種差

gefitinib による肺障害は、専門家会議最終報告によると 2002 年 12 月 13 日の時点で 358 例 (約 1.9%) に発症し、うち 114 例 (約 0.6%) が死亡したと報告している (表 4)¹⁻³⁾。また、特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (West Japan Thoracic Oncology Group: WJTOG) の 1,976 例の調査によると、64 例に発症し (うち死亡 25 例)、発症率は 3.2%、死亡率は 1.3% と報告している²⁾。さらに、プロスペクティブ調査 (特別調査) では発症率は 5.81% (193 例/3,322 例)、死亡率は 2.5% (83 例/3,322 例) と報告された³⁾。2002 年 12 月 11 日の時点では、海外では約 26,000 例以上の患者に本剤が投与され、84 例 (うち死亡 27 例) に肺障害が発症し、発症率は 0.32%、死亡率は 0.10% と推定されている。すなわち、海外に比べて日本における本剤による肺障害の発症率は約 20 倍、死亡率は 25 倍の高値を示した。

一方、薬剤性肺障害を高頻度に引き起こす抗癌剤として知られている bleomycin についても、販売量から推定した肺障害の発症率は、世界での 0.01% に比べて日本は 0.66% とされている (1998~2002 年調査、日本化薬 (株) 資料)。

現時点では、本剤による肺障害が日本人に高頻度に発現する理由は不明である。gefitinib が東洋人に奏効するという事実と併せて、今後明らかにすべき重要な課題である。

III. 抗癌剤による肺障害の危険因子

直接的細胞傷害性機序を介して発症する薬剤性肺障害の場合、その危険因子は総投与量、年齢、同時あるいは過去の放射線照射、酸素療法、他の抗癌剤との併用、基礎呼吸器疾患とされている^{5,6)}。しかし多くの抗癌剤の場

合、必ずしも直接的細胞傷害性機序を介して発症しないこと、間接的細胞傷害性機序を介して発症する場合、危険因子は明らかでないことが多いことなどから、その危険因子の評価には限界がある。

WJTOG の調査によると、gefitinib による肺障害の危険因子は、① 男性、② 喫煙歴、③ 特発性間質性肺炎、があげられた (表 4)²⁾。一方、プロスペクティブ調査 (特別調査) では、① PS 2 以上、② 喫煙歴、③ 間質性肺炎、④ 化学療法歴、があげられた³⁾。共通の危険因子は、喫煙歴と既存肺疾患としての間質性肺炎であった。しかし、本剤による肺障害の発症機序が不明であること、またそのメカニズムと喫煙歴、間質性肺炎の合併との関連性が不明であり、今後解明すべき点は多い。

IV. 抗癌剤による肺障害の診断に関する問題点

専門家会議最終報告によると、gefitinib による肺障害として自発報告された 152 例中、画像データが入手できた 134 例について呼吸器専門医グループが個別検討した結果、105 例 (78.4%) が本剤による肺障害の可能性が高いと判断された。残りについては 8 例が判定不能、21 例が本剤による肺障害を否定された¹⁾。また、西日本胸部腫瘍臨床研究機構による調査研究中間報告によると、91 例について画像診断専門医が検討した結果、64 例 (70.3%) が本剤による肺障害の可能性が高いと判断された。残りについては 8 例が判定不能、19 例が本剤による肺障害を否定された²⁾。プロスペクティブ調査 (特別調査) でも同様に、15.7% (21 例/134 例) が本剤による肺障害を否定されている³⁾。これは薬剤性あるいは抗癌剤による肺障害の診断の難しさを示している。

抗癌剤による肺障害の診断は、抗癌剤の投与歴と臨床症状、検査所見、画像所見、病理所見に基づいて総合的に行われる。しかし、臨床像、病理所見は多彩であり、画像所見、病理所見は非特異的であるため確定診断を下すことは困難なことが多い。呼吸器感染症、腫瘍浸潤、他の薬剤による肺障害など、びまん性間質性陰影を呈す

る他の疾患を除外する必要がある。

一般的に抗癌剤による肺障害の画像所見は多彩である。胸部単純X線においては急性型はスリガラス影、肺胞性陰影を、慢性型ではスリガラス影、網状粒状影を呈する。胸部CT特に高分解能CTは、胸部単純X線に比べ検出力に優れ、より詳細な画像解析が可能である。抗癌剤による肺障害に特徴的な所見がないため画像所見から確定診断を下すことは困難であるが、詳細な画像解析により既存の肺病変の確認、呼吸器感染症、腫瘍浸潤など他のびまん性肺疾患との鑑別、病理パターンの推測と治療に対する反応性および予後の予測など、臨床的に重要な情報を得ることができる。したがって、本症の診断において画像情報、特に高分解能CT (HRCT)の情報は不可欠である。現在実施されているコホート内ケースコントロールスタディでは、gefitinibによる肺障害の診断精度を上げるために、登録時および肺障害発生時に高分解能CT (HRCT)を撮影することと定めている⁷⁾。

また、経気管支肺生検 (TBLB)、気管支肺胞洗浄 (BAL)も同様に、抗癌剤による肺障害に特異的な所見がないため確定診断は困難である⁸⁾。しかし、診断、治療に対する反応性および予後の予測など重要な情報を得ることができることから、可能な限り実施するべきと考える。以上から、薬剤性あるいは抗癌剤による肺障害が疑われた場合、できるだけ早い段階で呼吸器専門医にコンサルトし、高分解能CT (HRCT)を実施し、経気管支肺生検 (TBLB)、気管支肺胞洗浄 (BAL)の実施について検討することが望ましい。

V. Gefitinibの開発の経緯と問題点

gefitinibの第I相試験は世界で四つの試験が行われた。日本における悪性腫瘍患者31名を対象とする第I相試験は1998年8月から開始され、2001年3月に登録を終了した⁹⁾。本試験では、皮膚症状、下痢などの消化器症状、肝機能障害などが主な有害事象で、いずれの事象においてもその多くは軽微であり安全に投与できることが確認された。欧米でも、ほぼ同様の実施計画書に基づいた、64例の悪性腫瘍患者を対象とした第I相試験が行われ、日本における試験とほぼ同様の結果であり、本剤の安全性が確認された⁹⁾。

引き続き、これら第I相試験の結果に基づき化学療法抵抗性非小細胞性肺癌を対象とした第II相試験が行われた^{10,11)}。日本、ヨーロッパ、オーストラリアを中心とした第II相試験 (IDEAL-1)では、プラチナ製剤を含む化学療法を施行され再発あるいは治療抵抗性となった非小細胞性肺癌が対象とされた¹⁰⁾。日本人102例、日本人以外108例の計210例が登録され、250, 500 mg/日の二つの投

与量における無作為化比較試験という形で行われた。各投与量でそれぞれ奏効率は18.4, 19.0%, 自覚症状の改善率は40.3, 37.0%, 生存期間中央値は7.6, 8.0か月であった。主な有害事象は皮膚症状、下痢などの消化器症状、肝機能障害などで第I相試験と同様で、間質性肺炎と推測される有害事象は2例で認められている。同時期に米国を中心に行われた第II相試験 (IDEAL-2)では、プラチナ製剤, docetaxelを含む化学療法を少なくとも2回施行され再発あるいは治療抵抗性となった非小細胞性肺癌が対象とされた¹¹⁾。221例が登録され、IDEAL 1と同様二つの投与量の無作為化比較試験という形で行われた。各投与量でそれぞれ奏効率は12, 9%, 自覚症状の改善率は43, 35%, 生存期間中央値は7, 6か月であった。主な有害事象は皮膚症状、下痢などの消化器症状などで第I相試験と同様であった。呼吸器系の有害事象は13例で認められたが、本剤との関連性はないとされている。また、間質性肺炎は認められていない。

以上の結果より、2002年1月25日、日本での承認申請が提出され、同年7月5日世界に先がけて輸入承認がなされた。

化学療法が効かなくなった肺癌症例に対するgefitinibの優れた治療効果、さらに副作用が軽微なこと、経口薬で外来治療が可能なこと、発売後短期間に多くの症例に投与されたものと推測される。抗悪性腫瘍薬の使用に当たっては副作用を避けることはできず、それに伴い治療関連死は起こり得る。しかし、多数例に投与されたため、114例 (2002年12月13日時点)という肺障害による死亡例が発生した。この絶対数は無視できるものではない。

薬剤の有害反応には、抗癌剤による骨髄障害のように薬剤の薬理作用に関連したもので予測できるものと、薬理作用に基づかず予測できないものがある¹²⁾。後者のような有害反応は、少数例で行われる臨床試験では検出できない可能性がある。本来、抗悪性腫瘍薬の有効性は、生存期間の延長、QOLの向上をエンドポイントとした第III相試験で検証されるべきである。しかし、長期間、多数の症例を要する第III相試験の結果を待って承認することは、有効な治療法の少ない癌治療においては実際的でない。したがって、抗癌剤は通常腫瘍縮小効果をエンドポイントとした第II相試験までの少数例の検討による成績に基づいて承認される。本剤は前述した第I相・第II相試験で約500例に投与されたが、本剤との関連性が示唆される肺障害はわずか2例に認められただけであった。本剤による肺障害は、少数例の臨床試験では“予測できない”有害反応と考えられる。多くの症例に投与される市販後に本剤による肺障害がクローズ・アップさ

れ、また本剤による肺障害の死亡率が高いことから大きな問題となったと考える。

臨床試験においては、試験の効果を高い精度で推定するため生物学的に均質な集団を設定し、また被験者の安全性を確保するため、選択基準と除外基準が設けられている¹³⁾。すなわち、市販後に投与の対象となる全患者集団のうちごく限られた部分集団に対して、承認のための臨床試験が実施されることになる。特に第II相試験までの少数例の検討による成績に基づいて承認される抗癌剤、抗悪性腫瘍薬では、ごくごく限られた部分集団での検討結果により承認されるわけである。もちろん、臨床試験の段階で、被験者を投与の対象となる患者集団に十分近いものにしておくべきであるが、抗癌剤、抗悪性腫瘍薬では困難であり、市販後に第III相試験が義務付けられているわけである。また、市販後調査、副作用報告の充実他は他の薬剤に比べてより重要となる。一方、実地医療では厳格な選択基準・除外基準を設けることは不可能であり、また、どのような選択基準・除外基準で臨床試験が行われたかは明らかにされていないことが多い。市販後には、必ずしも新規薬剤の安全性が確認されていない部分集団に投与される可能性がある。特に抗癌剤、抗悪性腫瘍薬では、一般薬に比べて予想できないスペクトラムの、あるいは重篤な有害反応が起こり得る可能性が高くなる。

以上のように、抗癌剤、抗悪性腫瘍薬の市販後早い段階では、十分な安全性が確立されていないことから、薬剤使用の際にはより慎重な判断と、有害反応が起こった時に迅速に対応できる体制を確保しておく必要がある。また、ある程度専門性を有した医師による使用が望ましいと考えられる。

おわりに

gefitinibによる肺障害を中心に、抗癌剤による肺障害の現状と問題点について述べた。gefitinibによる肺障害を経験することにより、抗癌剤による肺障害の種々な病態、発症に関する人種差、危険因子、その診断の困難さ、抗癌剤の開発における問題点など多くの知見を得た。その一方で抗癌剤による肺障害の発生機序が不明なため

に、未解決の多くの問題点も存在することを実感した。今後、抗癌剤による肺障害に適切に対応するためには、その発生機序を明らかにする必要がある。

文 献

- 1) ゲフィチニブ(イレッサ錠 250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議最終報告. アストラゼネカ株式会社, 2003年3月26日.
- 2) ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の調査研究中間報告. 特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構, 2003年7月18日.
- 3) イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果と考察. アストラゼネカ株式会社, 2004年8月.
- 4) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease (ed by Katzenstein AA), 3rd ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, pp 81-111.
- 5) Cooper JAD, White DA and Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133: 321-340, 1986.
- 6) Cooper JAD, White DA and Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133: 488-505, 1986.
- 7) 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ. アストラゼネカ株式会社, 2003年11月20日.
- 8) Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, *et al*: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ("Iressa", ZD 1839) in Japanese patients with solid malignant tumors.
- 9) Ranson M, Hammond L, Ferry D, *et al*: ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors—results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 20(9): 2240-2250, 2002.
- 10) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al*: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21(12): 2237-2246, 2003.
- 11) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al*: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290(16): 2149-2158, 2003.
- 12) Rawlins M and Thompson JW: Mechanisms of adverse drug reactions. Textbook of adverse drug reactions (ed by Davis D), Oxford University Press, 1991, pp 18-45.
- 13) 臨床試験のための統計的原則. 医薬審第 1047 号, 1998 年 11 月 30 日.

Original Article

Recent Improvement in Lung Cancer Screening: A Comparison of the Results Carried Out in Two Different Time Periods

Takuji Kitajima^a, Kenji Nishii^{b*}, Hiroshi Ueoka^a, Takuo Shibayama^c,
Kenichi Gemba^d, Tsuyoshi Kodani^b, Katsuyuki Kiura^a, Masahiro Tabata^a,
Katsuyuki Hotta^a, Mitsune Tanimoto^a, and Tomotaka Sobue^e

^aDepartment of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan, ^bDepartment of Respiratory Medicine, Okayama Institute of Health and Prevention, Okayama 700-0952, Japan, ^cDepartment of Internal Medicine, National Sanatorium Minami-Okayama Hospital, Okayama 701-0304, Japan, ^dRespiratory Disease Center for Workers, Okayama Rousai Hospital, Okayama 702-8055, Japan, and ^eCancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

To evaluate recent improvements in lung cancer screening, we compared the results of recently conducted lung cancer screening with those of a previous screening. This study compared the survival of lung cancer patients detected by lung cancer screening conducted between 1976 and 1984 (early period) with that conducted between 1989 and 1997 (late period). Two hundred seventy-six patients with lung cancer were detected in the early period and 541 patients with lung cancer were detected in the late period. The median survival time (late: 49.8 vs. early: 27.8 months) and the 5-year survival rate (late: 47.8 vs. early: 34.8%) of the patients with lung cancer detected in the late period were significantly better than those in the early period ($p=0.0054$). Among patients undergoing resection, the proportion of pathological stage I patients in the late period was significantly higher than that in the early period (late: 60.8 vs. early: 54.9%, $p=0.005$). Multivariate analysis showed that the screening time period was a significant prognostic factor (hazard ratio = 0.685, 95% confidence interval: 0.563-0.832, $p=0.0002$). These results were consistent with the findings of case-control studies of lung cancer screening programs in the late period recently conducted in Japan, which also showed a greater efficacy for screening than for previous case-control studies in the early period.

Key words: lung cancer, screening, survival, lung cancer mortality

Currently, lung cancer is the leading cause of cancer-related death in Japan, with 50,871 patients dying of lung cancer in 1998 [1]. In an

attempt to reduce lung cancer mortality, lung cancer screening with chest x-ray and sputum cytology utilizing the screening system developed for pulmonary tuberculosis were performed in Japan until 1986. Since 1987, the Japanese government, on the basis of the Health and Medical Services Law for the Aged, has supported lung cancer screening.

Received September 8, 2005; accepted December 27, 2005.

*Corresponding author. Phone: +81-86-241-0880; Fax: +81-86-241-9365
E-mail: nkenji@lime.ocn.ne.jp (K. Nishii)

However, to date, the effectiveness of lung cancer screening has not been established. In the USA, the effectiveness of lung cancer screening was assessed in randomized trials sponsored by the National Cancer Institute (NCI) conducted at Johns Hopkins University [2], Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [3], and the Mayo Clinic [4] in the 1970s. Although these trials demonstrated that the resectability and survival of lung cancer patients in the screening group were superior compared with those in the control group, no reduction in overall lung cancer mortality was shown. These results were thought to be due to lead-time bias or over-diagnosis bias [5, 6]. Based on these findings, the U.S. Preventive Services Task Force declared that routine screening for lung cancer with chest radiography or sputum cytology in asymptomatic persons was not recommended (U.S. Preventive Services Task Force home page (<http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspstlung.htm>), accessed on Oct 17, 2005).

On the other hand, Sobue *et al.* in Japan evaluated the effectiveness of the annual chest x-ray system developed for pulmonary tuberculosis screening conducted between 1977 and 1987. Using a case-control design, they showed a reduction of lung cancer mortality by a maximum of 28% (odds ratio: 0.72, 95% confidence interval: 0.50-1.03). Their data included part of the screening results conducted in the Okayama prefecture. However, their results were not statistically significant ($p=0.07$) [7]. In 1998, 4 case-control studies — including our study [8], supported by the Ministry of Health and Welfare — were planned in Japan to evaluate the effectiveness of the new lung cancer screening program supported by the government under the Health and Medical Services Law for the Aged [8-11]. Our study evaluated 412 patients who died of lung cancer between 1991 and 1996 in the Okayama prefecture and showed that lung cancer screening significantly reduced lung cancer mortality by 41% (smoking-adjusted odds ratio=0.59; 95% confidence interval: 0.46-0.74; $p=0.0001$) [8]. Furthermore, 2 other studies also showed a significant reduction of lung cancer mortality as a result of screening [9, 10]. In order to elucidate why the recent lung cancer screening reduced lung cancer mortality while previous studies had shown negative results, we designed a comparison of the data gathered from the recent

lung cancer screening with the older screening data.

Materials and Methods

This study compared the results of lung cancer screening conducted between 1976 and 1984 (early period), which were used in the Sobue study [7], with those gathered between 1989 and 1997 (late period), which were used in the Nishii study [8]. The study area of the 2 cohorts was the same (Okayama prefecture). In the early period, the Tuberculosis Control Law required all citizens aged 16 or over to have a chest x-ray annually. The lung cancer screening program, which was conducted in the late period, was performed on individuals aged 40 or over as legislated by the Health and Medical Services Law for the Aged. Only the national health insurance holders or family members of the employment-related health insurance holders underwent screening in this program, since the Employment-related health insurance holders were assigned to be screened by their companies using a different system. As an annual chest x-ray examination, 70 × 70 mm miniature photofluorography with a tube voltage of 100 kV was used in the early period and a 100 × 100 mm miniature photofluorography with tube voltage of 140 kV was used in the late period. The smoking habits of all participants were recorded. Sputum cytology with Saccomanno's 3-day pooled method was performed for individuals in the high-risk group, which included individuals aged 50 or over with a smoking index (average number of cigarettes smoked per day multiplied by the number of years smoked) of at least 600. For the individuals who were suspected to have lung cancer by chest x-ray or sputum cytology, further examinations were performed as soon as possible to confirm the diagnosis.

Data on diagnosis, clinical stage, therapy, and survival were obtained from hospital records and/or data in the Okayama Cancer Registry. Histologic types were classified according to the World Health Organization histologic classification [12]. The clinical stage of lung cancer was determined on the basis of the American Joint Committee on Cancer classifications [13].

Categorical variables were compared using the X^2 test. Survival rates were calculated by the Kaplan-

Meier method. We assessed the prognostic significance of lung cancer screening by univariate analysis using a log-rank test and multivariate analysis using Cox's proportional hazards model. The variables analyzed in this study were age (≥70 years vs. <70 years), sex, histology (adenocarcinoma vs. non-adenocarcinoma), clinical stage (I vs. II, III, IV), and era (1976-1984 vs. 1989-1997), and hazard ratios and their 95% confidence intervals were estimated. Statistical analysis was performed using SPSS Software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A *p* value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

The characteristics of the patients are shown in Table 1. Two hundred seventy-six patients with lung cancer were identified in the early period and 541 patients were identified in the late period. Patients identified in the early period were younger on average than those in the late period, which might be due to the difference in the age limitation of the accrued subjects in each cohort. Similarly, the proportion of adenocarcinoma or clinical stage I was slightly lower and that of squamous cell carcinoma or stage IV was higher in the early period. However, these differences were not statistically significant.

Survival curves according to screening period are shown in Fig. 1. Median survival time (MST) and 5-year survival rate (5-yr) in the late period were 49.8 months and 47.8%, respectively, which were significantly better than those (MST: 27.8 months and 5-yr: 34.8%) in the early period (*p*=0.0054). Regardless of clinical stage, survival rates in the late period were better than those in the early period. However, a statistically significant difference was obtained only in patients with stage IV disease (Table 2, *p*=0.0423). Survival curves according to treatment modality are shown in Fig. 2. Significant improvement in the late period was obtained in patients receiving chemotherapy (MST: 13.2 months late vs. 10.2 months early, *p*=0.0035), but no difference was shown in patients undergoing surgical resection (MST: not calculated, 5-year survival rate: 51.4% late vs. 65.0% early, *p*=0.1403), radiotherapy (MST: 15.2 months late vs. 16.0 months early, *p*=0.6452) or supportive care alone

(MST: 13.7 months late vs. 16.0 months early, *p*=0.4293).

One hundred seventy-three (62.7%) of 276 patients underwent surgical resection in the early period compared to 378 (69.9%) of 541 patients in the late period. The resection rate in the late period was significantly higher than that in the early period (*p*=0.038). There was no significant difference in the resection rate based on histology. Among patients undergoing resection, the proportion of the pathological stage I patients in the late period (230/541: 60.8%) was significantly higher than that in the early period (95/173: 54.9%, *p*=0.005).

Table 1 Characteristics of patients with lung cancer detected by population-based screening

	Early period 1976-1984	Late period 1989-1997
No. evaluated	276	541
Median age (range)	64 (34-81)	69 (35-91)
Sex:		
male	185 (67%)	371 (69%)
female	91	170
Histology:		
adenocarcinoma	155 (56%)	327 (60%)
squamous cell ca.	86 (31%)	141 (26%)
small cell ca.	28 (10%)	53 (10%)
others	7 (3%)	20 (4%)
Stage:		
I	156 (57%)	338 (62%)
II	45 (16%)	43 (8%)
IIIA	25 (9%)	84 (16%)
IIIB	12 (4%)	29 (5%)
IV	38 (14%)	47 (9%)

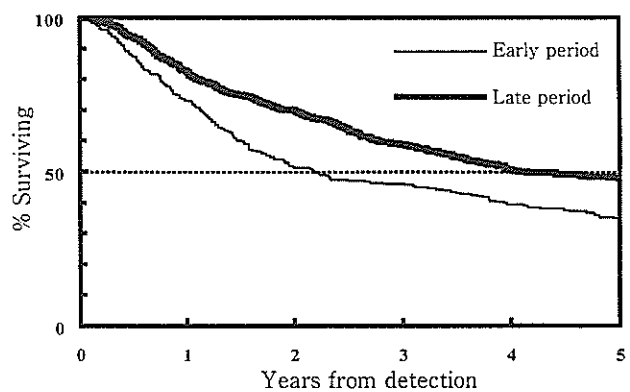


Fig. 1 Survival curves of lung cancer patients according to era detected by lung cancer screening (276 patients in the early period vs. 541 patients in the late period). Kaplan-Meier method.

However, the 5-year survival rate in pathological stage I patients did not differ between the 2 periods (77.4% vs. 78.1%, $p=0.3532$, Fig. 3).

We also investigated the effect of time difference of screening on survival by uni- and multi-variate analyses. On univariate analysis, the late era as well as younger age (<70 years old), female gender, adenocarcinoma histology, and clinical stage I were

significantly associated with better prognosis (Table 3). Multivariate analysis using Cox's proportional hazard model also showed that the clinical stage was the most significant variable and that age was the second most significant. As well, the screening time period was also confirmed as a significant prognostic factor (hazard ratio = 0.685, 95% confidence interval: 0.563-0.832, $p=0.0002$; Table 4).

Table 2 Survival of patients with lung cancer according to clinical stage

Stage	Early period (1976 - 1984)		Late period (1989 - 1997)		p-value
	No. of patients	MST (mo)	No. of patients	MST (mo)	
I	156 (57%)	not calculated	338 (63%)	not calculated	0.3532
II	45 (16%)	17.3	43 (8%)	29.6	0.1277
IIIA	25 (9%)	14.8	84 (16%)	21.7	0.2286
IIIB	12 (4%)	10.3	29 (5%)	13.8	0.1149
IV	38 (14%)	5.8	47 (9%)	8.6	0.0423

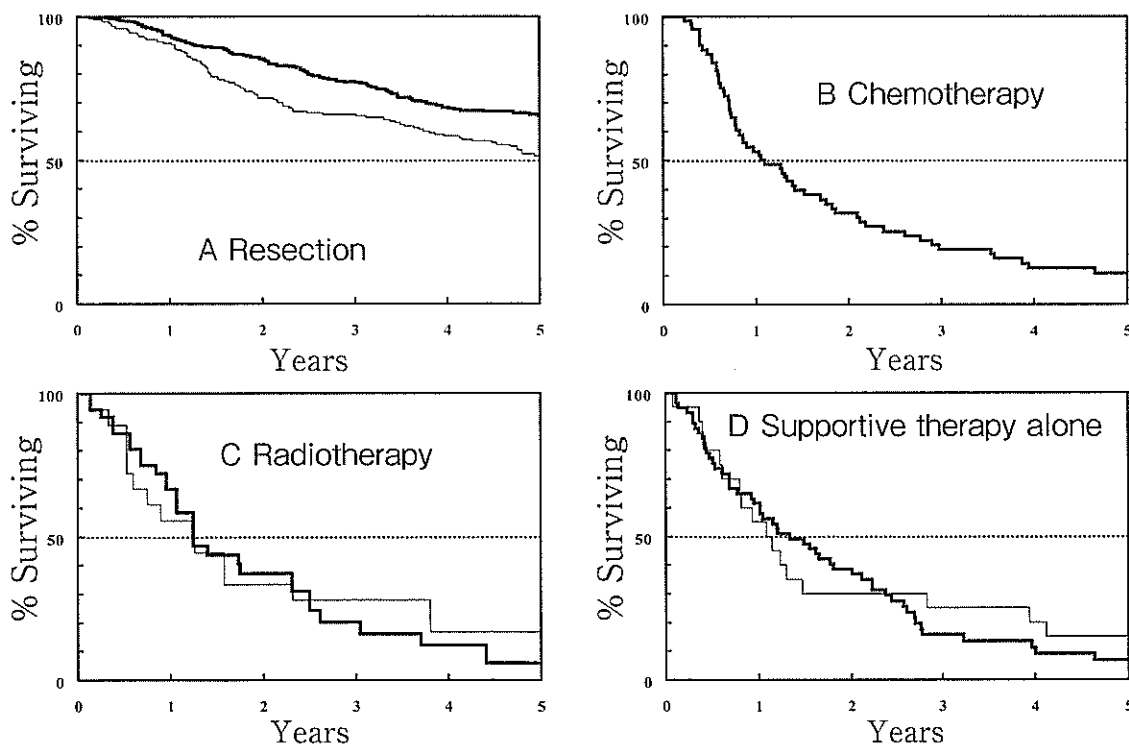


Fig. 2 Survival curves of lung cancer patients according to era (early period vs. late period). Kaplan-Meier Method: thick line, late period; thin line, early period. A, Survival curves according to resection (173 patients vs. 378 patients); B, Survival curves according to chemotherapy (65 patients vs. 70 patients); C, Survival curves according to radiotherapy (18 patients vs. 36 patients); D, Survival curves according to supportive therapy alone (20 patients vs. 57 patients).

Table 3 Univariate analysis

Variables	No. of patients	Median survival time (months)	p-value
Era			
1976-1984	276	27.8	0.0054
1989-1997	541	49.8	
Age:			
less than 70 year-old	467	-	< 0.0001
70 year-old or older	350	29.3	
Sex:			
male	556	34.8	< 0.0001
female	261	-	
Histology:			
adenocarcinoma	482	60.0	< 0.0001
non-adenocarcinoma	335	28.9	
Clinical stage:			
stage I	494	-	< 0.0001
stage II-IV	323	12.4	

Discussion

In order to confirm the recent improvement in lung cancer screening, we designed the present study and found that the survival of patients detected in the late period was significantly better than that in the early period, though statistically significant differences between time periods in clinical characteristics, such as histology and stage, were not observed. There are several possible explanations for the statistically significant survival benefit obtained in the late period.

First, more patients with an earlier stage of lung cancer, even though technically within the same stage, may have been detected in the late period. The detection rates of lung cancer did not differ between the 2 groups: 0.0470% of participants screened between 1976 and 1984 and 0.0491% of those screened between 1989 and 1997. However, the resection rate in the late period was higher than that in the early period (69.9% late vs. 62.7% early, $p=0.038$). By using a larger film (100 × 100 mm miniature photofluorography) and higher tube voltage (140 kV), more information could be obtained on chest x-ray examination compared with the previously used method (70 × 70 mm miniature photofluorography with a tube voltage of 100 kV). This may have enabled the detection of earlier lung cancer. Furthermore, better training of doctors performing the screening and prompt examination of suspected cases became possible due to the Health and Medical Services Law for the Aged; and this also may have influenced the results.

Second, the advancement of lung cancer treatment modalities may have improved the results of screening in recent years. In the present study, the survival of patients with stage II-IV disease in the late period was significantly better than that in the early period, yet no improvement was shown for patients with stage I disease (Fig. 3). Advancements in chemotherapy may have affected these results. This would appear to be confirmed by the fact that survival improvement was obtained only in patients

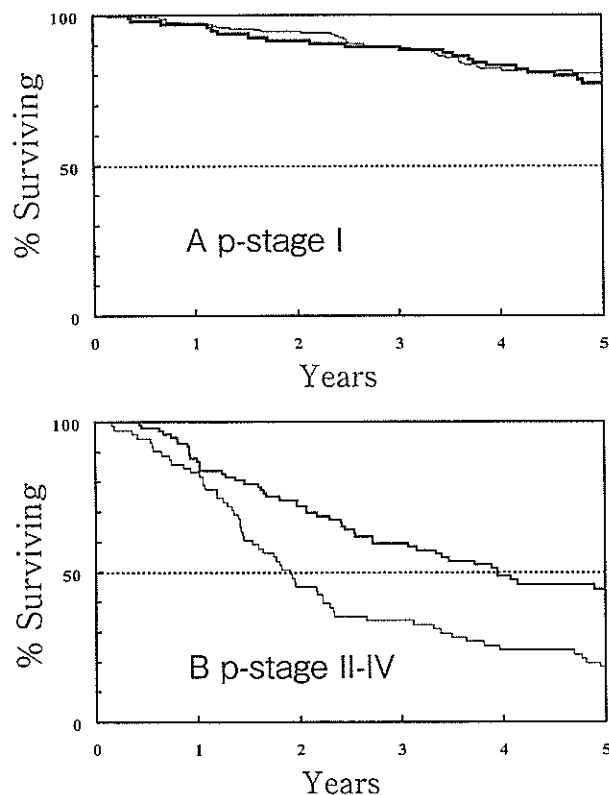


Fig. 3 Survival curves of lung cancer patients according to pathological stage (early period vs. late period). Kaplan-Meier method; thick line, late period; thin line, early period. A, Survival curves of patients with p-stage I disease (95 patients vs. 230 patients); B, Survival curves of patients with p-stage II-IV disease (71 patients vs. 99 patients).

Table 4 Multivariate analysis

Prognostic factor	Hazard ratio	95%CI*	p-value
Era (1989-1997 vs. 1976-1984)	0.69	0.563-0.832	0.0002
Clinical stage (stage II-IV vs. I)	3.99	3.288-4.841	< 0.0001
Age (≥ 70 vs. < 70 yo)	1.61	1.333-1.951	< 0.0001
Sex (male vs. female)	1.31	1.050-1.623	0.0343
Histology (non-adenoca. vs. adenoca.)	1.06	0.870-1.298	0.5527

*95%CI = 95% confidence interval.

receiving chemotherapy (Fig. 2). However, the majority of the patients detected by mass screening might have had non-small cell lung cancer, and there were no remarkable advancements in systemic chemotherapy for such cases during the period between the former and latter screening programs. Thus, it appears to be unrealistic to assume that advancements in chemotherapy could be the main reason for the improvement in survival seen in the late period.

Third, a recent increase in peripheral lung adenocarcinoma, which can be detected by chest x-ray without difficulty and generally has a good prognosis, may have affected the results. In the present study, the proportion of adenocarcinoma was shown, in fact, to have increased in the late period.

There are several limitations in this study. The current study may have a lead-time bias; however, although the proportion of pathological stage I patients among those undergoing resection was significantly higher in the late period, the survival of stage I patients did not differ between the 2 time periods. This suggests that its bias might be minimal. As another problem, we did not assess cost-effectiveness of the recent screening program; the survival advantage we demonstrated was the principal goal of the study. Based on these limitations, the results we obtained should be cautiously interpreted.

In conclusion, we found that (i) the survival of patients with lung cancer detected in the late period was significantly better than that of those in the early period; (ii) among the patients undergoing resection, the proportion of pathological stage I patients in the late period was significantly higher

than that in the early period; and (iii) multivariate analysis showed that the screening time period was a significant prognostic factor. These observations indicate a greater efficacy for the recent screening program than for case-control studies in the early period. Furthermore, a reanalysis of the Mayo Lung Project data, which showed that the survival in the screened population was superior to that in the unscreened population [14], has been encouraging. Therefore, we have to reconsider the effectiveness of lung cancer screening and to continue studying how to improve its sensitivity and specificity.

Acknowledgements. We would like to thank Ms. Masakage and Ms. Tanaka for collecting the data for this study.

References

1. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. in Vital Statistics 1998 Japan, Health and Welfare Statistics Association, Tokyo (2000).
2. Melamed MR and Flehinger BJ. Detection of lung cancer: Highlights of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York City. *Schweitz Med Wochenschr* (1987) 117: 1457-1463.
3. Tockman MS: Survival and mortality from lung cancer in screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest* (1986) 89: 324-325.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC and Bergstralh EJ: Screening for lung cancer, a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* (1991) 67: 1155-1164.
5. Patz EF Jr, Goodman PC and Bepko G: Screening for lung cancer. *N Engl J Med* (2000) 343: 1627-1633.
6. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF and Prorok PC: Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* (2000) 92: 1308-1316.
7. Sobue T, Suzuki T and Naruke T: A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer* (1992) 50: 230-237.
8. Nishii K, Ueoka H, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, Gamba K, Kitajima T, Hiraki A, Kawaraya M, Nakayama T and Harada M: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* (2001) 34: 325-332.
9. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, Sato M, Tsuji I, Takahashi S, Usuda K, Tanita T, Kondo T and Fujimura S: A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* (2001) 92: 588-594.
10. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, Wakai S, Nakayama T, Sagawa M and Misawa H: An evaluation of screening for lung

- cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer* (2001) 85: 1326-1331.
11. Nakayama T, Baba T, Suzuki T, Sagawa M and Kaneko M: An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* (2002) 38: 1380-1387.
 12. WHO: Histological typing of lung tumors, 2nd Ed, Geneva (1981).
 13. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* (1997) 111: 1710-1717.
 14. Strauss GM: The Mayo Lung Cohort: A regression analysis focusing on lung cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* (2002) 20: 1973-1983.

講座

呼吸器疾患のプライマリーケア—病診連携—

肺癌検診の現状と CT 検診

西井 研治

要旨 わが国の癌死因の第一位は肺癌であり、その増加が依然として続いている。肺癌対策の柱は、一次予防である喫煙対策と二次予防の肺癌検診の推進である。40歳以上の住民を対象とした国民健康法に基づく肺癌検診は、胸部X線と肺門部肺癌高危群に対する喀痰細胞診を組み合わせた方法で、1987年から制度化されて全国的に普及している。毎年780万人の受診者と4,000人を超える肺癌を発見して、肺癌患者の治療や救命に役立っているが、まだ十分とはいえない。さらなる増長を高める。同時に、肺野末梢の微小肺癌発見の効果の高低は置かれ、CTの導入を進め、肺野末梢をカバーし、解決すべき問題点もある。今後、肺癌死亡率低下をめざして、多くの医療関係者の努力の結果が求められている。

西井研治：肺癌検診の現状とCT検診。呼吸 25(7)：709-713, 2006

吉岡一博：肺癌検診の有効性評価。間接X線、喀痰細胞診、胸部CT検診。

はじめに

わが国の臓器別癌死亡の様相は変貌を続け、多数をしめていた胃癌や子宮癌に代わって肺癌が増加し、1993年より男性の癌死亡の第1位となり、1998年には全体の癌死亡でも第1位となっている。厚生労働省の発表によれば、2004年の悪性新生物による死亡者は320,358人で、そのうち20%に当たる59,922人が肺癌である¹⁾。肺癌の死亡者の割合は罹患者数の85%で、胃癌の47%や大腸癌の37%に比べて著しく高く、死亡率増加の要因の1つと考えられる。

もちろんこのようなわが国の状況に対して、様々な対策がとられてきている。具体的には健康増進法施行に代表される一次予防としての喫煙対策と、二次予防としての肺癌

Present status of mass screening for lung cancer and future of spiral CT screening

岡山県健康づくり財団附属病院

Kenji Nishii

Okayama Health Foundation Hospital, Okayama 700-0952, Japan

検診である。20年後の効果を期待する禁煙運動と現在の肺癌死亡を減らそうとする肺癌検診は車の両輪であり、どちらも国民の健康に責任をもつ者にとって、十分に理解して推進していくべき重要な対策である。

本稿では肺癌検診について詳しく述べたい。

I. 肺癌検診の変遷

もともと胸部検診とは1950年代に結核予防会により全国的に普及した間接X線による結核検診であった。当時から活動性結核と同時に無症状の肺癌が発見されることはよく知られていた。このことに着目して、1970年代から岡山県では結核検診のフィルムを利用した独自の肺癌検診システム(岡山方式)を考案し、高い肺癌発見率が得られてきた。表1に最近3年間の岡山での検診成績を示すが、述べ50万人の受診者に対して、300人の肺癌を発見し、発見率は10万人対66と極めて高率である。多くの発見症例は根治切除が可能で、その治療成績も優れていることが報告されている²⁾。全国的には肺癌検診は1987年より

表 1 岡山県における間接 X 線による肺癌集団検診の成績

	男性	女性	計
全受診者	147,247	373,437	520,684
40 歳以上受診者	137,631	314,886	452,517
発見肺癌	200	102	302
発見肺癌(40 歳以上)	200	101	301
肺癌発見率(10 万対)	145.3	32.1	66.5

2001~2003 年度に岡山県健康づくり財団で実施した岡山県内 44 市町村の肺癌検診成績

国の老人保健事業に導入されたことで、日本社会に広く普及してきており、2003 年には年間約 780 万人の住民が検診を受診し、全国の 80% 近い自治体で何らかの形で肺癌検診が行われている(表 2)。

II. 肺癌検診の有効性

わが国では 1987 年から老人保健法に基づいて肺癌検診を行うことになったが、当時欧米では、胸部 X 線と喀痰細胞診を併用した肺癌検診は肺癌死亡率を減少させないとの報告³⁾⁻⁵⁾が相次いだため制度化されなかった。一方わが国では、老人保健法に基づいたことにより、一気に全国の市町村に普及した。しかし、1990 年代に入り、米国の Mayo Lung Project⁶⁾に代表される無作為化比較試験の成績が大きく取り上げられたことで、わが国でも肺癌検診の科学的有効性の証明を求める声が大きくなった。米国で行われた検診を行わない対照群を設定する無作為化比較試験は、既に肺癌検診が普及していたわが国では倫理的に実施不可能であったため、厚生省研究班「肺癌の集団検診の精度管理と正確な評価に関する研究」班(成毛班)では、同一施設での検診発見例と症状発見例の長期予後と比較する方法⁷⁾で証明しようとした。また第二次成毛班では症例対照研究の手法を用いて肺癌検診の有効性の証明を試みた。症例対照研究とは、ある集団のある期間の肺癌死亡者(症例)を死亡診断書に基づいて把握し、それぞれの症例に同一集団から検診機会が同じで、しかも肺癌で死亡していない対照を無作為に抽出して、両群の検診受診歴を調べ、肺癌検診を受けたことにより肺癌死亡のリスクがどの程度減らせたのかをオッズ比として示す研究方法である。成毛班の成績を祖父江らが報告しているが⁷⁾、1 年以内に肺癌検診を受診していれば、肺癌で死亡するリスクを 28% 減らすことができる(オッズ比 0.72)、統計学的有意差には一歩およばなかった(CI: 0.50~1.03)。その後、統計学的有意差を認めた金子班の成績⁸⁾(オッズ比 0.535)や藤村班

の成績⁹⁾¹⁰⁾(オッズ比 0.40~0.59)が相次いで発表されたことにより、肺癌検診の有効性評価はほぼ定まり、2001 年の「がん検診の適正化に関する調査研究」班(久道班)報告書において、「わが国における現行の肺がん検診は、適切に行うならば、肺がん死亡率減少に寄与する可能性が高く、継続して実施する相応の根拠がある」との結論にいたっている¹¹⁾。

III. 老人保健法による現行の肺癌検診の方式

日本肺癌学会により「肺癌集団検診の手びき」として 1987 年に標準化され、その後 1992 年に厚生省より出された「老人保健法による肺がん検診マニュアル」¹²⁾が、現在でも肺癌検診の実施基準となっている。その根本的考え方は、肺癌の特性として胸部 X 線で早期発見が期待できる肺野型肺癌(多くは腺癌)と X 線では早期癌を指摘不可能な肺門型扁平上皮癌を喀痰細胞診で発見しようというものである。喀痰細胞診については高危険群である喫煙者を対象とし、3 日間の蓄痰法を用いることになっている。

肺癌検診の対象者は 40 歳以上の成人男女で、全員に胸部 X 線検査を実施する。同時に問診により喫煙歴や胸部の自覚症状を聴取し、肺門部肺癌高危険群(50 歳以上で喫煙指数が 600 以上の者および 6 カ月以内に血痰のあった者)を抽出して 3 日間蓄痰法による喀痰細胞診を実施する。

X 線および喀痰細胞診の判定基準は A から E 判定と 5 段階の判定とし、E および D は肺癌あるいは肺癌の疑いをもって精密検査を実施することになっている¹³⁾。実際に発見された症例を図 1 に示すが、集団検診の読影は一般臨床でのフィルム読影と違った熟練を要する。経験を積んだ読影医が間接 X 線で要精検としても、精密検査を担当する医療機関で直接 X 線のみで異常なしとされる例もあるので、必ず指摘されている部位の確認と、CT による精密検査を心がけるべきである。

また表 2 にも示したが、精密検査実施機関で肺癌を疑うが確定診断にまでいたっていない症例が毎年肺癌と確定される数と同程度あるというのは、肺癌検診の難しさを物語っているといえよう。肺癌検診の精度を上げれば上げるほど小さな陰影が発見されるようになるので、その確定診断は困難になってくる。気管支鏡検査、CT ガイド下肺生検、VATS などが行える施設が当然精密検査実施機関の必要条件と考えられるが、毎年 20 万人前後出ている要精検者をそれらの施設ですべて扱うのは現実には不可能な状況である。一般家庭医へ要精検者からの相談があれば、地域ごと適切な施設へ遅滞なく紹介する病診連携のシステムの構築が必要であろう。

表2 老人保健法に基づく肺癌検診の成績

年度	受診者数	要精密検査	異常なし	肺癌	癌の疑い	癌以外の疾患
2000	7,267,718 (100%)	191,200 (2.6%)	76,723	3,611 (0.050%)	3,151	64,692
2001	7,412,212 (100%)	198,725 (2.7%)	76,972	3,483 (0.047%)	3,424	68,018
2002	7,490,412 (100%)	207,830 (2.8%)	76,137	3,557 (0.047%)	3,928	71,544
2003	7,841,092 (100%)	229,529 (2.9%)	80,388	4,183 (0.053%)	3,783	77,083

厚生省統計情報部：地域保健・老人保健事業報告(老人保健編)¹⁴⁾より

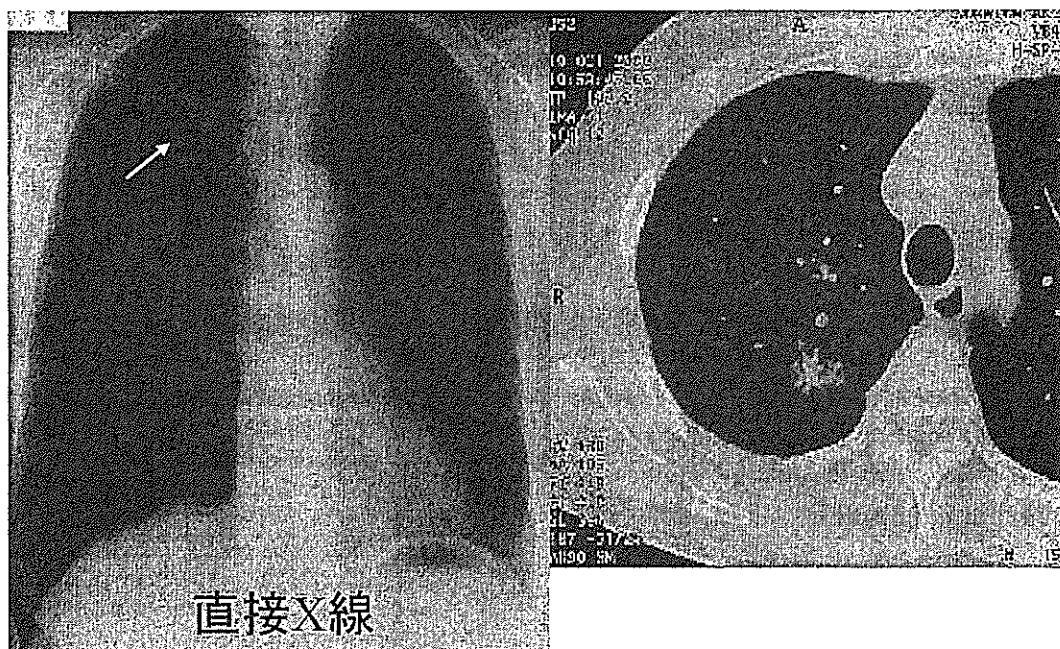


図1 胸部 X 線で発見され、右 B²a よりの経気管支肺生検で肺腺癌と診断された症例(63 歳、女性)
第1肋骨化骨部に重なっており、読影に際して左右差に気づかなければ指摘が困難である。

IV. 胸部 CT 検診

世界的傾向であるが、わが国で発見される肺癌の組織型をみると、肺門部の扁平上皮癌が減少し、無症状の肺野末梢発生の腺癌が増加している¹⁵⁾。また肺野の腺癌は発見時の大きさが小さいほど予後はよく¹⁶⁾、前癌病変である異型腺腫様過形成(AAH)から細気管支肺胞上皮癌(BAC)、浸潤癌へと進行していくと考えられている¹⁷⁾。そのため、従来の X 線写真では発見できない AAH を含む肺野の微小腺癌を高率に発見できる胸部 CT の検診への応用に注目が集まっている¹⁸⁾。筆者らが岡山県で行った住民を対象とした胸部 CT 検診の条件と成績を表3と図2に示す。従来の肺癌検診に比べ CT による肺癌発見率は極めて高率で、大半が野口分類¹⁹⁾の type A または B で6例全例

表3 胸部 CT 検診撮影条件(シングルスライスヘリカル CT)

呼吸停止	1回(約15秒)
撮影範囲	肺尖部から横隔膜下まですべての肺野
X線管回転速度	1回転1秒
X線ビーム幅	1cm
テーブル移動速度	2cm/1回転
X線管電圧	120kV
X線管電流	50mA/秒1回転

が5年以上生存しており、CT検診の有望性が示唆された。また最近普及してきているマルチスライスヘリカルCT(MDCT)を用いれば、さらに効率よく肺癌検診が行えると考えられ、日本肺癌学会でもその撮影条件を提案している¹⁹⁾。問題になる放射線被曝については、当施設のシング

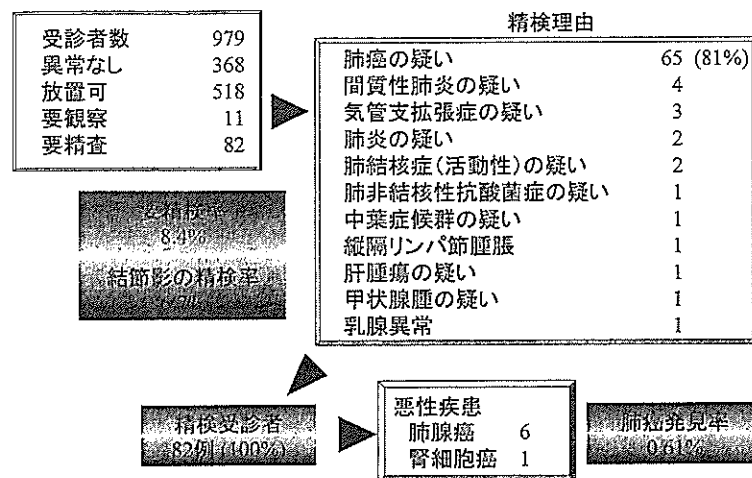


図2 胸部CT 検診結果

岡山県K市住民のうち、喫煙歴があり、しかも通常X線検診「異常なし」であった対象者に行ったCT検診の結果である。発見率は通常検診の約10倍と高率である。

ルスライスヘリカルCTでも低線量で撮影すれば4.0 mSVと胃透視と同程度であり、MDCTではさらに線量を絞るので十分許容範囲であると考えられる。しかし問題点がまったくないわけではない。例えば、通常検診の数倍になる要精査者に対して適切な精密検査を実施するには、受診者および精密検査実施機関の負担が極めて大きくなることである。陰影が小さいために経過観察の数が増え、気管支鏡検査やCTガイド下肺生検などの侵襲的な検査も膨大になって、医療現場の混乱が予想される。それを防ぐためには高分解能CTによる的確な画像診断が不可欠であり、日本肺癌学会や日本CT検診学会による“早期肺癌画像診断専門医”の養成が急務であると思われる。

おわりに

増加の一途をたどっている肺癌死亡に歯止めをかけるため、精度の高い肺癌検診が期待されている。精度を規定する因子として、一般には写真の画質、読影医の能力、精密検査実施機関の数とレベル、治療法の適切な選択と実施技術が考えられるが、受診率と精密検査完了率向上の努力もそれに加えたい。1人でも多くの無症状の早期肺癌の患者を発見して救命するために、我々医師の努力は当然であるが、市町村の保健師や事務担当者、精密検査実施機関の職員の熱意が不可欠であることを強調しておく。

21世紀が肺癌死亡減少の世紀となるように、関係者の英知が結集され、確実な成果が上がることを期待したい。

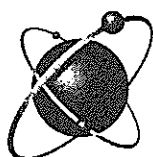
文 献

- 1) <http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2004>
- 2) Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 50(1): 7-11, 1992
- 3) Melamed MR, Flehinger BJ. Detection of lung cancer: Highlights of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York City. *Schweits Med Wochenschr* 117: 1457-1463, 1987
- 4) Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest* 89: 324-325, 1986
- 5) Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 67: 1155-1164, 1991
- 6) Naruke T, Kuroishi T, Suzuki T, et al. Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. *Semin Surg Oncol* 9: 80-84, 1993
- 7) Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case control study for evaluation lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 50: 230-237, 1992
- 8) Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85, 1999
- 9) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34: 325-332, 2001
- 10) 佐川元保 中山富雄 塚田裕子 西井研治ほか. 肺がん検診の有効性評価: 厚生省藤村班での4つの症例対照研究. 肺癌

- 41(6) : 637—642, 2001
- 11) 鈴木隆一郎. 肺がん検診：新たながん検診手法の有効性の評価報告書, 久道茂, 編. 日本公衆衛生協会. 東京 : pp 277—304, 2001
 - 12) 厚生省老人保健福祉部老人保健課. 監修, 老人保健法による肺がん検診マニュアル, 日本医事新報社. 東京 : 1992
 - 13) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取り扱い規約改定第6版 : 肺癌集団検診の手びき, 金原出版. 東京 : pp 172—189, 2003
 - 14) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/03/kekka14.html>
 - 15) Yoshimi I, Ohshima A, *et al.* A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA. *Jpn J Clin Oncol* 33(2) : 98—104, 2003
 - 16) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, *et al.* Small adenocarcinoma of the lung. Histologic Characteristics and Prognosis. *Cancer* 75 : 2844—2852, 1995
 - 17) Travis WD, Colby TV, Corrin B, *et al.* Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. In : WHO International Histological Classification of Tumours, 3rd ed, Springer. Berlin : 1999
 - 18) Sone S, Li F, *et al.* Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 73 : 137—145, 2000
 - 19) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取り扱い規約改定第6版 : 肺癌集団検診の手びき, 金原出版. 東京 : pp 193, 2003

Relationship between Metabolic Syndrome and Cigarette Smoking in the Japanese Population

Nobuyuki Miyatake, Jun Wada, Yuriko Kawasaki, Kenji Nishii,
Hirofumi Makino and Takeyuki Numata



INTERNAL MEDICINE

Reprinted from Internal Medicine

Vol. 45, Pages 1039-1043

October 2006

Relationship between Metabolic Syndrome and Cigarette Smoking in the Japanese Population

Nobuyuki Miyatake¹, Jun Wada², Yuriko Kawasaki¹, Kenji Nishii¹, Hirofumi Makino² and Takeyuki Numata¹

Abstract

Objective We investigated the link between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population.

Methods A total of 3,177 Japanese subjects aged 20-79 years were recruited in a cross-sectional clinical investigation study. Habits of cigarette smoking were obtained at interviews by well-trained staff. The diagnosis of metabolic syndrome was based on the new criterion in Japan.

Results Four hundred and forty men (35.3%) and 142 women (7.4%) were current smokers. Three hundred thirty four men (26.8%) and 69 women (3.6%) were diagnosed as metabolic syndrome. The prevalence of current smoker in subjects with metabolic syndrome was significantly higher than in subjects with non-metabolic syndrome in men with and without adjustment for age. The prevalence of metabolic syndrome in men with Brinkman index ≥ 600 was significantly higher than that in men with Brinkman index < 600 .

Conclusion The present study indicated that cigarette smoking may be an important modifiable factor in Japanese men with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, cigarette smoking, waist circumference, prevalence

(DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1850)

Introduction

It is well known that metabolic syndrome is highly prevalent in U.S (1). In Japan, the criterion of metabolic syndrome was recently defined (2) and we have reported that the prevalence of metabolic syndrome was 30.6% in men and 3.6% in women (3). This syndrome is well documented to increase the risk for developing type 2 diabetes and cardiovascular disease and is correlated with all-cause mortality (4). Physical inactivity, excessive weight gain, high alcohol intake and certain dietary factors have been identified as important modifiable risk factors for metabolic syndrome (5, 6).

Cigarette smoking has become an important public health challenge, and it has been reported that 46.8% of men and 11.3% of women are current smokers in Japan (7). Cigarette smoking is also a strong risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease in a dose-dependent manner (8).

Therefore, smoking may also be considered as an important modifiable risk factor for metabolic syndrome. However, to date, the relationship between metabolic syndrome by using the new criterion in Japan and cigarette smoking has not been fully discussed.

The aim of this study was to explore the link between metabolic syndrome and cigarette smoking in a large sample of the Japanese population.

Subjects and Methods

Subjects

We used data of 3,177 Japanese (1,245 men and 1,932 women), aged 20-79 years, who underwent an annual health check-up from June 1997 to December 2005 at Okayama Southern Institute of Health with informed consent (Table 1).

¹ Okayama Southern Institute of Health, Okayama and ² Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama

Received for publication April 6, 2006; Accepted for publication June 16, 2006

Correspondence to Dr. Nobuyuki Miyatake, Okayama Southern Institute of Health, 408-1 Hirata, Okayama 700-0952