

等度異型扁平上皮」と変更された。

組織診断との対比, 同一患者の画像検索, 同一診断症例を検索するなど, 診断後のファイルの管理は精度管理上重要である。Acrobat のカタログ機能を利用すれば複数の PDF から検索したい語句と一致する語句を瞬時に検索し, 合致した結果を表示できる。したがって経時的なデータ管理や同一患者や組織型の症例を検索することが可能である。しかし今回のようにセキュリティを設定した PDF は検索することはできない。そのためセキュリティを解除して同一フォルダ内に PDF を保管し管理するか, もしくは PDF を結合し1ファイルに統合(データベース化)し, セキュリティ設定をした PDF として保管するかを選択する必要がある。今回われわれは後者により PDF 管理を行った。これにより安全であると同時にさまざまな検索条件にて必要な症例を探すことが可能になった。

以上述べてきたように Telecytology に Acrobat を用いることは有用であるが, Telecytology を行うにあたり多くの問題点が存在した。特に, 細胞検査士の能力(細胞を選別する能力, 撮影技術, 標本の情報を正確に伝える表現力など), 細胞診専門医の診断能力, 判定基準, モニター細胞診断への慣れ, 精度管理などがあり, 誤診を避けるためにも経験を積むだけでなく具体的な対策が必要であると考えられる。

本論文の要旨は第46回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Abstract

Objective : In order to determine whether Adobe Acrobat software can be effectively applied to telecytology, in this study we assessed the software in terms of concordance rates for judgments on a monitor screen (monitor cytodiagnosis) with the PDF files and ordinary microscopic diagnosis by cytologic and histologic examination of forceps biopsy specimens.

Study Design : Forty-four clinical samples (sputum and bronchial brushing and washing specimens) and 12 lung cancer screening samples (sputum) were used. Images of atypical cells photographed with a digital camera together with a request form, and a list of cases were converted into PDF files. After patient information and comments were added to the PDF files, the data sets were sent to cytopathologists by e-mail

secured with a digital ID. The cytopathologists opened the PDF files, made the diagnosis on a monitor screen, and returned the results by e-mail.

Results : The results for the diagnosis of the clinical samples showed that the same diagnosis was returned in 27 of the 30 cases that were positive by microscopic cytodiagnosis. The results for the diagnosis of the lung cancer screening samples showed that the same diagnosis was returned in all cases judged as C or D by the microscopic cytodiagnosis. The concordance rate for presumptive histologic types was 11/12 for adenocarcinoma, 6/7 for squamous cell carcinoma, 3/3 for small cell carcinoma, 1/1 for large cell carcinoma, 1/1 for LCNEC, and 1/1 for pulmonary metastasis of Urothelial carcinoma; thus, the concordance rates between monitor cytodiagnosis and microscopic cytodiagnosis were high. The concordance rate with histological diagnosis by forceps biopsy was 22/25 for microscopic cytodiagnosis, and 24/25 for monitor cytodiagnosis; thus, no significant difference was observed.

Conclusion : Adobe Acrobat software is cheap and includes good security and annotation functions, and it was found to be effective for telecytology in this study.

文 献

- 1) 山城勝重, 川村直樹, 松林 聡, 土田貴美子, 岩本和彦, 広瀬徹・ほか. 日常使用を実現した北海道のテレサイトロジー. 日臨細胞誌 1998; 37: 305~312.
- 2) 土橋康成, 真崎 武. テレサイトロジーの現状. 医学のあゆみ 2001; 196: 877~880.
- 3) 経済産業省商業情報政策局. 平成16年度テレパソロジー普及促進調査事業報告書 2004.
- 4) 真崎 武, 土橋康成. 細胞診における画像電子化の技術課題. 日臨細胞誌 2004; 43: 191~194.
- 5) 川村直樹, 吉田由香里, 酒井一博, 山城勝重, 松林 聡, 土田貴美子・ほか. インターネットを利用した遠隔細胞診の診断成績と課題. 日臨細胞誌 2004; 43: 205~213.
- 6) 安達博信, 井藤久雄. モニター上と直接検鏡での細胞診断の比較と遠隔細胞診の診断画像選択における施設間差. 日臨細胞誌 2004; 43: 214~221.
- 7) 伊藤雅文, 小木曾眞, 佐分利あゆみ, 林 総枝, 嶋崎美穂, 渡辺真由美・ほか. 術中迅速組織診断の補助診断としての遠隔細胞診の有用性. 日臨細胞誌 2004; 43: 222~226.
- 8) 矢羽田一信, 伏見 恵, 川井一男, 赤土洋三, 宝来 威. 喀痰集細胞法(郵送-Dithiothreitol法)の開発. 日臨細胞誌 1987; 26: 398~403.

癌治癒切除術後サーベイランスの意義と問題点

2. 肺癌

1) 大阪府立成人病センター呼吸器外科, 2) 同 調査部

児玉 憲¹⁾, 尾田 一之¹⁾, 岡見 次郎¹⁾, 前田 純¹⁾
王 蕾¹⁾, 東山 聖彦¹⁾, 中山 富雄²⁾

特 集

癌治癒切除術後サーベイランスの意義と問題点

2. 肺癌

1) 大阪府立成人病センター呼吸器外科, 2) 同 調査部

児玉 憲¹⁾, 尾田 一之¹⁾, 岡見 次郎¹⁾, 前田 純¹⁾
王 蕾¹⁾, 東山 聖彦¹⁾, 中山 富雄²⁾

キーワード 肺癌, 術後サーベイランス, 費用対効果, 術後再発, 異時性多発肺癌

I. 内容要旨

病理病期 I 期 (p-stage I) 肺癌治癒切除後の長期サーベイランスに生命予後を改善する意義が存在するかにつき, retrospective に検討した. その結果, 術後再発は 80 例中 9 例において発見されたが, 再切除が可能であったのは 2 例のみで, 再発確認後の 3 年生存率は 22% と不良であった. 一方, 異時性多発肺癌は 7 例発見され, 4 例に再切除, 2 例に放射線治療, 1 例に免疫療法が行われ, 再発確認後の 5 年生存率は 72% と良好であった. 80 例中, 再発巣あるいは異時性多発肺癌が切除された 6 例 (7.5%) において, 平均 226 日の生存期間の延長が得られ, cost per life-year gained (LYG) は 4,512,295 円であった. この金額は癌年齢の国民 1 人の年間所得と比較し, 受け入れられるべき費用対効果と考えている.

II. はじめに

1994 年以降, 当センターでは, computed tomographic (CT) scan が肺癌検診に導入され, その結果, 手術が行われた症例のうち p-stage I 肺癌の占める割合は 50% を超えた. 2004 年の日本胸部外科学会 Annual Report (長田ら¹⁾) によると, 2,068 施設に対し, サーベイランスを行った結果, 回答率は 91.1% で, 22,229 肺癌手術症例が集積されている. その調査に不参加施設での手術症例を含めると, 年間さらに多

くの肺癌切除が行われているのは明らかである. 肺癌はいまなお難治癌の代表とされており, 治癒切除が行われた後の再発や後発癌をチェックするサーベイランスは治療成績を向上させる上で重要と考えられるため, 各施設において定期的な外来受診と各種検査が術後長期にわたって施行されているのが現状といえる. しかしながら, 画像による intensive follow-up と regular follow-up, あるいは定期的 imaging follow-up と症状に基づく symptom follow-up とでは, どちらが生存期間の延長および費用対効果 (cost-effectiveness ratio) において優れているか, 今なお一定のコンセンサスは得られていない²⁾³⁾.

本稿では, p-stage I 肺癌治癒切除例を対象に, 術後再発のコントロールおよび後発癌の治療における術後長期 follow の有用性につき retrospective に検討した.

III. 対象と方法

1. 対象

1995 年, 1996 年の 2 年間に当施設において手術が行われた肺癌は 198 例である (図 1). そのうち, 治癒切除が行われた p-stage I 肺癌は 100 例である. そのうち, 5 年以内に follow が打ち切りとなった lost follow-up の 16 例, 在院死 2 例, 活動性重複癌を有する 2 例の計 20 例を除外した 80 例を解析の対象とした (図 2). すなわち生存例 (打ち切り例) はすべて 5 年

THE VALUE OF LONG-TERM POSTOPERATIVE FOLLOW-UP AFTER CURATIVE RESECTION OF LUNG CANCER AND COMMON PROBLEMS ASSOCIATED WITH IT

Ken Kodama¹, Kazuyuki Oda¹, Jiro Okami¹, Jun Maeda¹, Lei Wang¹, Masahiko Higashiyama¹ and Tomio Nakayama²

Department of Thoracic Surgery¹ and Epidemiology², Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

2. 肺癌

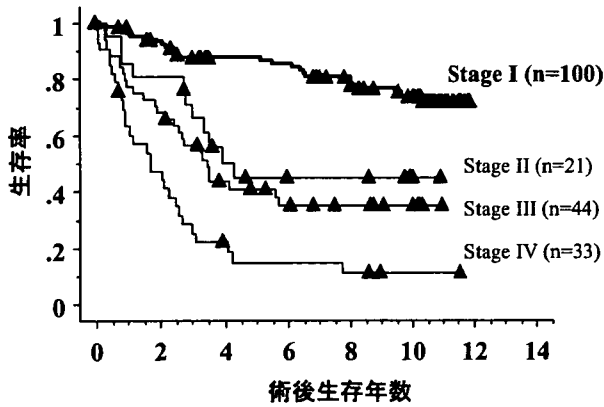


図1 1995年・1996年に切除された肺癌のp-stage別生存率曲線

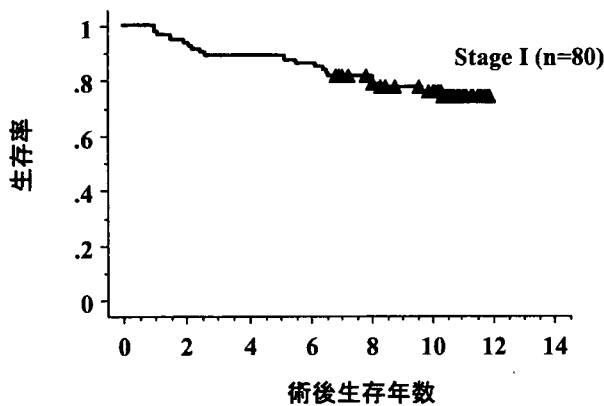


図2 1995年・1996年に切除されたp-stage I 肺癌の生存率曲線 (100例中、5年以内のlost follow-up 16例、在院死2例、活動性重複癌を有する2例を除いた80例の成績)

以上長期にわたり follow が行われた。

2. 術後サーベイランス

Follow-up の基本は p-stage I 肺癌の場合、術後2年以内は年2回の胸部レントゲン撮影と血液検査（血液一般、肝機能、腎機能）、CEA測定を原則とし、それ以降は同様の検査を年1回とし、5年以降も続行する。肺尖部から肝下縁まで含めた造影CTを隔年に行う。それらの検査で異常を認めた場合、自覚症状を訴えた場合、あるいは原因不明の体重減少を認めたときは、オプションとして更なる検査を追加した。

それら80例につき術後サーベイランスによって発見された病変、発見方法、発見時期、発見病変に対する治療法を調査し、病変発見例に対し生命予後改善効果を検討した。サーベイランスによる生命予後改善効

表1 P-stage I 肺癌 follow 非打ち切り例および5年以上長期観察例80例の臨床・病理

平均年齢 (範囲)	64 (35-87)
性別 (男性/女性)	62/18
病期	Stage IA 51 Stage IB 29
組織型	扁平上皮癌 14 腺癌 63 大細胞癌 1 小細胞癌 1 非定型カルチノイド 1
再発	無 70 有 10
後発癌	無 70 有 10
生死	生存 60 死亡 20
死因	原病死 9 他癌死 3 他病死 8

果の判定であるが、治療することにより癌死を免れた症例、生死を問わず治療により3年以上生存した場合を有効とみなし、best supportive care (BSC) や治療したにもかかわらず3年以内に癌死した場合を無効とした。

3. 費用対効果

80例中、regular follow-up において発見され再治療切除が可能であった症例を検出し、A群とした。無病生存例と、regular follow-up にて発見されたが治療効果の得られなかった症例をB群、regular follow-up にて発見されたが手術以外の治療が行われた症例や他臓器癌、他病変が発見され手術が行われた症例はC群とした。A群とB群の平均生存期間の比較から、再治療切除により生存期間の延長が得られたか否か、および我々のfollow-upプログラムのcost per life-year gained (LYG) につき検討した。

IV. 結果

1. P-stage I 肺癌 follow 非打ち切りおよび5年以上長期 follow が行われた80例の臨床・病理像 (表1)

初回手術時平均年齢は64歳で男性62例、女性18例であった。組織型は扁平上皮癌14例、腺癌63例、大細胞癌、小細胞癌、非定型カルチノイドが各1例で、p-stage IAが51例、IBが29例であった。術後無再発70例、再発10例、異時性多発10例で、生存が60

2. 肺癌

表2 P-stage I 肺癌治癒切除後のサーベイランスおよびその生命予後改善効果

症例	肺癌手術時		術後サーベイランス			治療	結果	生命予後改善効果
	年齢/性	p-T/組織型	発見病変	発見手段	発見時期			
1.	63/F	T1/カルチノイド	肺転移	NSE ↑ → CT	37M	手術	131M 生	有
2.	74/F	T2/腺癌	肺転移	CT	31M	手術	121M 生	有
3.	51/M	T2/腺癌	肺転移	胸部 XP	5M	化学療法	18M 死	無
4.	71/M	T1/小細胞癌	肺転移	胸部 XP	71M	BSC	78M 死	無
5.	69/M	T1/腺癌	縦隔, 骨転移	胸部 XP	18M	放射線療法	29M 死	無
6.	79/M	T2/腺癌	縦隔, 脳転移	胸部 XP	14M	放射線療法, 手術	26M 死	無
7.	77/M	T2/腺癌	肺・胸膜転移	胸部 XP	10M	BSC	12M 死	無
8.	60/M	T1/腺癌	縦隔転移	CEA ↑, 胸部 XP	9M	BSC	11M 死	無
9.	50/F	T2/腺癌	骨, 肺, 脳転移	骨シンチ	12M	免疫療法	31M 死	無
10.	66/F	T1/腺癌	後発癌 (肺癌)	胸部 XP	28M	手術	79M 他病死	有
11.	63/M	T1/腺癌	後発癌 (肺癌)	CEA ↑ → CT	47M	放射線療法	95M 死	有
12.	63/M	T1/腺癌	後発癌 (肺癌)	胸部 XP	74M	放射線療法	133M 再発生	有
13.	61/M	T1/腺癌	後発癌 (肺癌)	胸部 XP	13M	手術	131M 生	有
14.	61/M	T2/扁平上皮癌	後発癌 (肺癌)	CT	37M	手術, 重粒子線治療	120M 生	有
15.	68/M	T2/腺癌	後発癌 (肺癌)	CT	5M	手術	96M 死	有
16.	73/F	T1/腺癌	後発癌 (肺癌)	CT	48M	免疫療法	115M 死	有
17.	66/F	T2/腺癌	後発癌 (乳癌)	触診	31M	乳房温存手術	127M 生	有
18.	65/M	T1/腺癌	後発癌 (腎癌)	CT	74M	手術	125M 生	有
19.	51/M	T2/腺癌	後発癌 (原発不明)	自覚症状	113M	放射線化学療法	123M 死	無
20.	54/F	T1/腺癌	非定型抗酸菌感染	胸部 XP	116M	手術	135M 生	有

NSE : neuron specific enolase, CEA : carcinoembryonic antigen, CT : computed tomography, BSC : best supportive care

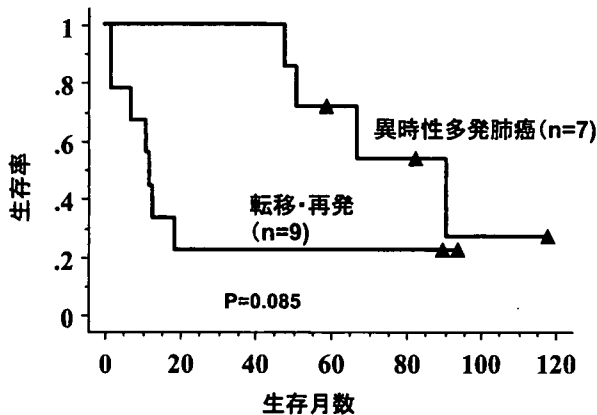


図3 術後サーベイランスによる転移・再発および後発癌発見後の生存率曲線

例, 死亡が20例であった。死因として原病死9例, 他癌死3例, 他病死8例であった。それら80例の5年生存率は89.5%, 10年生存率は67.5%であった(図2)。

2. Regular follow-upにより発見された病変(表2) 80例中20例(25%)に治療を要する病変が検出さ

れた。うち9例(11%)は転移・再発, 10例(12.5%)は異時性多発癌であった。そのうち7例は異時性多発肺癌で2例は他臓器癌で1例は原発不明癌であった。症例No.20は肺癌手術後116月で肺野に陰影が出現し, 陽電子放射断層撮影(PET)にて集積を認め, 手術を行った結果, 非定型抗酸菌症であった。20例中, regular follow-upで生命予後改善効果が得られたと考えられるのが12例, 無効と考えられるのが8例であった。

3. 転移・再発および異時性多発肺癌発見後の治療成績

図3に転移・再発および異時性多発肺癌発見後の生存率曲線を示した。その結果, 転移・再発群9例では, 病変が複数臓器に存在している場合が多く, best supportive care(BSC)や, 治療が行われても生命予後改善効果が得られない場合が多く, 3年および5年生存率ともに22%と不良であった。一方, 異時性多発肺癌7例は長期生存が得られ, 3年および5年生存率が100%と72%と良好であった。

2. 肺癌

表3 Cost effectiveness

患者群	症例数	平均生存日数	総来院回数
A群 (再発・後発肺癌再切除)	6	3,427 ± 652	66
B群 (再発無し打ち切り・無再発非打ち切り例)	68	3,201 ± 1,180	680
C群 (その他)	6	3,706 ± 428	72

患者群	Regular follow-up				再手術
	再診料 (700円)	胸部単純レントゲン (2,260円)	造影CT隔年撮影 (29,510円)	血液検査等 (1,620円)	DPC包括払い+ 手術等出来高払い
A群	46,200円	149,160円	737,750円	106,920円	4,514,340円
B群	476,000円	1,536,800円	8,026,720円	1,101,600円	—
C群	50,400円	162,720円	885,300円	116,640円	?

再治療切除による延長生存年数 = Δ 平均生存日数 (A群 - B群) × 6名 ÷ 365 = 3.7年

総医療費 (A群 + B群) : 16,695,490円

Costs per life-year gained = 16,695,490円 ÷ 3.7年 = 4,512,295円

4. 費用対効果 (表3)

Regular follow-upにより無症状で発見し再治療切除が可能であったA群(6例)の初回手術後の平均生存期間と、B群(68例)の平均生存期間の差は226日で、A群6例で計3.7年の生存期間の延長が得られた。A+B群のCTを含むregular follow-upに要した全医療費と、A群再手術をDiagnosis Procedure Combination (DPC) 包括払と手術等出来高払で行ったと仮定した場合の総医療費は16,695,490円となり、LYGは4,512,295円であった。

V. 考 察

治療切除が行われた肺癌の中で、症例数が過半数を占め、予後の良好なp-stage I肺癌において、治療切除後サーベイランスに意義が見出されれば、現在、我々が行っているregular follow-upが正当化されると考えられる。それゆえ、CTが普及した年代で、かつ10年の長期サーベイランスが終了している1995年と1996年のp-stage I症例を解析の対象とした。

表2に示したごとく、p-stage Iといえども、転移・再発が早期に発見された場合、生命予後の改善に結びつかない場合が多い⁴⁾。それらはsubclinical stage IVであったと考えられ、多臓器再発が多く、術前staging精度が高まれば除外されるべき症例で、今後PETを導入することで、ある程度解決される問題と考えている。Younesら³⁾は非小細胞肺癌治療切除後再発の場合、imaging follow-upあるいはsymptom follow-upにかかわらず、生存率は低く、画像を用いた定期imag-

ing follow-upに有用性は見出せなかったとしている。

Korstら⁵⁾は2002年の1年間にfollowに訪れた非小細胞肺癌切除後140例に168回のCT撮影を行った結果、16例(11.4%)が再発あるいは異時性多発と診断され、うち6例(4.3%)のみが局所限局病変として切除された。その際、追加された検査により16.6%医療費が加算されたと報告している。すなわち、術後followのCTは切除可能な異時性多発肺癌の発見に優れているがその分コストがかかることを認めている。彼らの術後followは3年以内のものが多く、対象としてすべての病期を含んでいる。我々はp-stage Iのみを対象とし、根治切除後5年以上followしえた80例を解析した結果、再発2例、異時性多発肺癌4例および後発の乳癌、腎癌各1例の切除が可能であった。それら8例中5例はfollowのCTで発見され、Korstら⁵⁾やLamontら⁴⁾の報告同様CTの有用性が示された。80例中、異時性多発肺癌は7例(9%)で、Martiniら⁶⁾の報告する頻度(9%)に一致する。

Westeelら⁷⁾は1980年—1993年に経験したp-stage I-IVの非小細胞肺癌192例に対し、prospectiveに術後followの間隔と方法を一定にし、再発の発見が生命予後にどのように影響を及ぼすか検討した。すなわち、術後3年間は3カ月に一度の胸部単純レントゲン撮影と診察、6カ月ごとの胸部CTと気管支鏡検査、4年目から7年目までは6カ月ごとの胸部単純レントゲン撮影と年1回のCTおよび気管支鏡検査によるfollow、8年後からは年一回の胸部単純レントゲン撮影というプログラムを用いた。すなわち、彼らの徹底

2. 肺癌

した intensive follow-up の結果、136 例が再発し、うち 36 例 (26%) は無症状期に発見され、うち 15 例 (11%) は胸部再発で根治的治療が可能であったとしている。無症状再発の検出に CT および気管支鏡検査が有用と報告している。再発後の生存期間の延長に有利に働く因子として、無症状再発のほかに、女性であること、performance status (PS) が 2 以下、および年齢が 61 歳以下をあげている。彼らは Follow-up strategy に関する前向き研究において、5% の生存率の改善を証明するのに必要な症例数は 2,973 例と提言している。

一方、Egermann ら⁸⁾は regular follow-up すなわち術後 2 年間は年 4 回、3—5 年間は年 2 回、5—10 年は年 1 回の胸部単純レントゲン撮影での follow を行った結果、p-stage I-IV 肺癌 563 例中 239 例に再発あるいは異時性多発肺癌が発見され、それらの 70% 以上は術後 2 年以内に発見された。また、23 例 (4.1%) のみが完全再切除された。ただし、23 例中 21 例は異時性多発肺癌で、転移・再発で completion pneumonectomy が可能だったのは 2 例のみであった。23 例中 15 例 (2.6%) は regular follow-up で検出され、8 例は自覚症状によるものであった。完全切除が行われた 23 例中 3 例 (13%) は手術関連死であったと報告している。

このような結果から計算される費用対効果すなわち LYG は、今回対象とした自験例 p-stage I 肺癌治療切除後においては 4,512,295 円 (\$37,602) であった。アメリカの Medicare file による解析では、\$50,000-LYG が許容される費用対効果の上限とされている⁹⁾。カナダでは \$20,000 が上限とされている⁹⁾。もし、follow に CT を取り入れなければ、我々の検討では LYG は 2,613,701 円 (\$21,781) と低下する。しかし、我々の検討も含め follow に CT は有用であるため⁹⁾、今後はその撮影間隔の工夫や低線量ラセン CT の導入を考慮すべきであろう¹⁰⁾。

VI. おわりに

P-stage I 肺癌治療切除後の長期サーベイランスが生命予後を改善するか否かにつき検討した。その結

果、CT を組み込んだ定期 follow により、異時性多発肺癌において治療切除やその他の治療が可能となり、生命予後の改善が見込まれる。Intensive follow-up と regular follow-up を直接比較した study はなく、それらの優劣の判定は出来ないが、CT を効果的に使い、無症状の段階で再発や異時性多発肺癌を発見すれば予後改善につながると考えられる。

文 献

- 1) Kazui T, Osada H, Fujita H: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2004. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 54 : 363—386, 2006.
- 2) Virgo KS, McKirgan LW, Caputo CA, et al.: Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg*, 222 : 700—710, 1995.
- 3) Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D: Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest*, 115 : 1494—1499, 1999.
- 4) Lamont JP, Kakuda JT, Smith D, et al.: Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg*, 137 : 935—939, 2002.
- 5) Korst RJ, Gold HT, Kent MS, et al.: Surveillance computed tomography after complete resection for non-small cell lung cancer: results and costs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129 : 652—660, 2005.
- 6) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 70 : 606—611, 1975.
- 7) Westeel V, Choma D, Clément F, et al.: Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 70 : 1185—1190, 2000.
- 8) Egermann U, Jaeggi K, Habicht JM, et al.: Regular follow-up after curative resection of nonsmall cell lung cancer: a real benefit for patients? *Eur Respir J*, 19 : 464—468, 2002.
- 9) Schrag D: Defining optimal treatment for stage II colon cancer: does decision analysis help? *Gastroenterology*, 117 : 1005—1008, 1999.
- 10) Chiu CH, Chern MS, Wu MH, et al.: Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of postoperative non-small cell lung cancer patients: preliminary report. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125 : 1300—1305, 2003.

THE VALUE OF LONG-TERM POSTOPERATIVE FOLLOW-UP AFTER CURATIVE RESECTION OF LUNG CANCER AND COMMON PROBLEMS ASSOCIATED WITH IT

Ken Kodama¹, Kazuyuki Oda¹, Jiro Okami¹, Jun Maeda¹, Lei Wang¹,

Masahiko Higashiyama¹ and Tomio Nakayama²

Department of Thoracic Surgery¹ and Epidemiology², Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

This study was conducted to elucidate the real benefit of postoperative long-term surveillance for 10 years in patients who underwent curative resection for pathological stage I lung cancer. In 1995 and 1996, 100 patients with p-stage I lung cancer underwent curative resection. Of those, 20 patients were excluded because they did not comply with the follow-up regimen.

Our follow-up regimen comprised a physical examination including a posterolateral chest radiograph and blood laboratory test every 6 months for up to 2 years, followed by once a year up to 10 years after resection. In addition, CT generally encompassed the lung apices to the lowest edge of the liver and was performed with intravenous contrast once every two years.

As a result, among 80 patients, nine recurrences (11%) and seven metachronous second primary lung cancers (9%) were detected. Of 16 malignancies detected, six underwent curative reoperation. The 5-year survival rates after the discovery of recurrence and of second primary lung cancer were 22% and 72%, respectively. The average survival of the six reoperated patients was 226 days longer than that of the remaining patients. For the calculation of the costs per life-year gained (LYG) of our follow-up program, an estimated survival benefit of 226 days was used. Consequently, the costs per LYG were calculated at almost 4,500,000 yen.

In conclusion, the costs per LYG seem to be acceptable in the light of Japanese average annual earnings. In addition, this follow-up regimen seemed to show a clear survival benefit for patients with metachronous second primary lung cancer. However, for patients with lung cancer recurrence, the perceived benefit was nominal.

小型肺がんに対する明確な 縮小手術適応基準の確立に関する研究

児玉 憲^{*1} 東山聖彦^{*1} 尾田一之^{*1} 岡見次郎^{*1} 前田 純^{*1} 中山富雄^{*2}

^{*1}大阪府立成人病センター呼吸器外科
(〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3)
e-mail:kodama-ke@mc.pref.osaka.jp

^{*2}大阪府立成人病センター調査部疫学課
(〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3)

速報

小型肺がんに対する明確な縮小手術適応基準の確立に関する研究

児玉 憲*¹ 東山聖彦*¹ 尾田一之*¹ 岡見次郎*¹ 前田 純*¹ 中山富雄*²

HRCT 上、最大腫瘍径 20mm 以下の c-N0 肺癌あるいは肺癌疑い病変を対象に術前、画像所見 (GGO or solid type)、病変サイズ ($\leq 10\text{mm}$, 11-15mm or 16-20mm)、個数及び占拠部位から肺葉切除、区域切除、wide wedge resection (WWR) のいずれかの術式を選択し、術中、迅速組織診、迅速肺切除マージン洗浄細胞診にて最終術式を決定する。Primary endpoint は縮小手術後における局所無再発生存率、secondary endpoint は標準手術及び縮小手術後の 5 年、10 年生存率とする prospective study を行っている。

結果、1997 年-2002 年に 179 例が entry され、腺癌 128 例、非腺癌 10 例、非癌病変 41 例であった。術中 6 例に術式コンバートが行われ、最終的に腺癌 58 例に縮小手術 (区域切除 or WWR) が行われた。中間観察期間 80 月で縮小手術群に局所再発は見られず、GGO 面積と術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診を組み入れた術式選択基準の安全性が確立されつつある。

キーワード： 小型肺癌、すりガラス状陰影、縮小手術、細気管支肺胞上皮癌

J Thorac CT Screen 2007;14:96-100

はじめに

1990 年代、CT 検診が普及したわが国において、肺野型微小肺癌が多数発見されるようになった。それらの中には高分解能 CT (high-resolution CT: HRCT) 上、すりガラス状陰影 (ground-glass opacity: GGO) を呈する非浸潤型細気管支肺胞上皮癌 (bronchiolo-alveolar carcinoma: BAC) のような真の早期肺癌も含まれている [1]。

一方、I 期非小細胞肺癌に対する標準的治療は外科治療で、70 年以上前に確立された肺葉切除+系統的肺門・縦隔リンパ節郭清が標準

術式としての座を確保している [2]。しかしながら、最近の CT 検診、あるいは他疾患観察中に CT にて偶然発見される微小癌や真の早期肺癌は、過去には決して外科医の目に触れることのなかった新しい entity と考えられる。それゆえ、それらに対する標準的治療は今なお存在しない。また、それらは小さすぎるため、術前に病理組織 (細胞) 診断を確定することは困難で、診断、治療、follow を含めた標準的治療法の確立が望まれている。

当センターでは HRCT 上、最大径 20mm 以下の非石灰化肺野病変に対し、合理的かつ安全に縮小手術を行うため、新しい術式決定のための指標を探索し、術式選択基準を明確にするための prospective study を進めている。

対象と方法

HRCT 上、最大径 20mm 以下で、肺門縦隔リンパ節腫大を認めない (c-N0) 肺癌あるいは画像上肺癌が疑われる症例に対し、HRCT 上の所見 (GGO 陰影面積 100%, $>50\%$ or $<50\%$)、病変のサイズ ($\leq 10\text{mm}$, 11-15mm or

*¹ 大阪府立成人病センター呼吸器外科
(〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3)
e-mail: kodama-ke@mc.pref.osaka.jp

*² 大阪府立成人病センター調査部疫学課
(〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3)

16-20mm)、個数、占拠部位から、肺葉切除、肺区域切除(segmentectomy)、あるいは広範楔状切除(wide wedge resection: WWR)のいずれかの肺切除術式を選択する。肺葉切除あるいは区域切除が選択された場合、GGO type (>GGO 面積)であればリンパ節はサンプリングからはいる。Solid type (<GGO 面積)であれば系統的リンパ節郭清を行う (Fig. 1)。

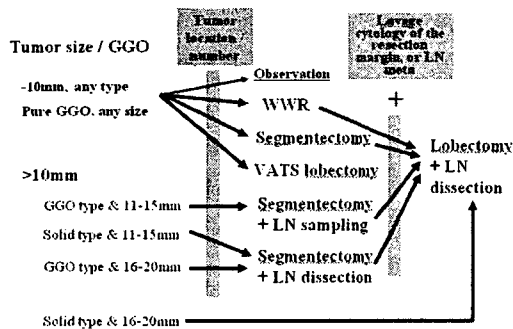


Fig. 1 Treatment Strategy for Small Lung Lesion(s)

区域切除あるいはWWRが行われた場合は、術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診を行う [3]。細胞診陽性、あるいは郭清したリンパ節が術中迅速組織診で陽性と診断された場合、縮小手術から標準手術すなわち肺葉切除+系統的リンパ節郭清に術式コンバートを行う。

インフォームド・コンセントの結果、書面で同意が得られた場合、エントリーを行い、目標症例数を150例とした。

年齢に制限を加えないが、標準手術に非耐術の低肺機能例すなわち compromised case は対象外とした。

観察期間はエントリー終了後10年間とし、primary endpoint は局所無再発生存率、secondary endpoint は標準手術群および縮小手術群の5年、10年生存率とした。生存率曲線はKaplan-Meier法でもとめ、有意差検定にはlog-rank法を用い、 $p < 0.05$ 以下を有意差とみなした。

結果

1997年10月から2002年9月までの5年間に179例がエントリーされた。男性が90例、女性が89例で、平均年齢は61歳(34-82歳)、

孤立性病変が159例(89%)、多発病変は20例(11%)であった。病変のHRCT上の最大径は平均13.7mm(5-20mm)であった。179例中、術前組織(細胞)診断が癌と確定していたのが61例(34%)、癌疑いが118例(66%)であった。35例(20%)は術中部位同定が困難と考えられたため、術直前CTガイド下マーキングが行われた。

2006年11月の時点で、中間観察期間は80月である。

術中、迅速組織診でリンパ節転移を認めた3例、術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診陽性であった1例および肉眼的に切除マージンが不十分と判定された2例の計6例が、術中、縮小手術から標準手術に術式コンバートが行われた。最終術式と肺病変病理組織との関係をTable 1に示した。

Table 1 Histology and Finally Decided Surgical Procedure

	Limited operation			Total
	WWR	Segment.	Lobectomy	
Lung ca.: Adenoca.	33	25	70	128
Non-adenoca.	0	0	10	10
AAH	1	1	0	2
LPD	4	0	0	4
Benign lesion	35	0	0	35(19.5%)
Total	73	26	80	179

WWR: wide wedge resection; Segment.: segmentectomy; AAH: atypical adenomatous hyperplasia; LPD: lymphoproliferative disorder; Adenoca.: adenocarcinoma.

その結果、179例中、腺癌128例、非腺癌10例、異型腺腫様過形成(AAH)2例、リンパ増殖性肺病変(LPД)4例および良性病変35例であった。腺癌128例中縮小手術が58例(WWR33例、区域切除25例)に行われ、肺葉切除が70例に行われた。非癌症例10例はすべて肺葉切除が行われた。AAHとLPDを含む非癌病変41例中1例区域切除が行われた以外すべてWWRが行われた。

Table 2にHPCT上の所見と組織型との関係を示した。その結果、腺癌128例中GGO typeは68例、solid typeは60例、非腺癌10例はすべてsolid typeであった。AAHはGGO type、solid typeが各1例、LPD4例はすべてGGO type、良性疾患は3例がGGO type、32例がsolid typeであった。

Table 2 Relationship Between HRCT Findings and Histological Findings

	GGO type		Solid type	Total
	Pure GGO	GGO>50%	GGO<50%	
Lung ca. : Adenoca.	22	46	60	128
Non-adenoca.*	0	0	10	10
AAH	1	1	0	2
LPD	4	0	0	4
Benign lesion	2	1	32	35(19.5%)
Total	29	48	102	179

GGO : ground-glass opacity; *4 squamous cell carcinomas, 4 small cell lung cancers, one carcinosarcoma and one pleomorphic carcinoma.

179 例中、病理組織学的に肺癌であったのは 138 例 (77%) で、そのうち 58 例に縮小手術が行われ、80 例に肺葉切除が行われた。その結果、縮小手術群 58 例はすべて p-stage IA であったのに対し、肺葉切除群では 80 例中 62 例 (78%) が p-stage IA で 18 例は p-stage IB 以上の進行癌であった。

現在、中間観察期間 80 月で、肺癌 138 例中縮小手術群 58 例に局所再発は皆無である。1 例のみ遠隔転移を来した。一方、肺葉切除群 80 例中、6 例に局所再発 (うち 5 例が悪性胸水、1 例が胸壁再発) を認め、13 例が遠隔転移を来した。Fig. 2 に縮小手術群と肺葉切除群の術後無再発生存率曲線を示した。Fig. 3 に両群の術後生存率曲線を示した。本術式選択基準により、予後不良群すなわち進行癌症例はすべて肺葉切除にて対応され、安全に縮小手術が行われたことを示している。

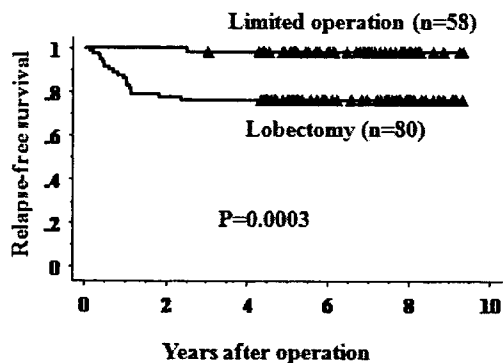


Fig. 2 Relapse-free survival

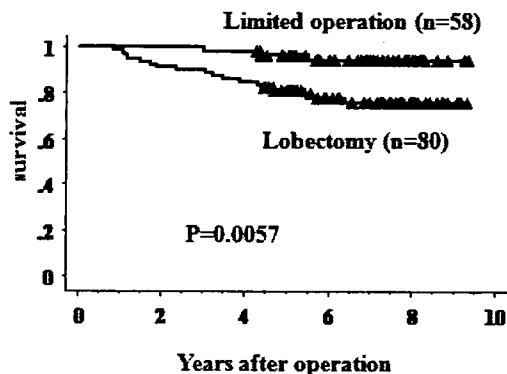


Fig. 3 Overall Survival

考 察

1995 年、Lung Cancer Study Group[4]による T1N0 非小細胞肺癌に対する縮小手術に関する randomized trial の結果、縮小手術の成績は有意に不良とされたが、彼らの研究の症例集積は 1988 年に終了していることから、エントリーされ縮小手術が行われた症例の多くは本研究で対象としている微小肺癌と比べ、はるかに進行した癌であったことは事実である。一方、著者らは 1985 年-1996 年に、T1N0 非小細胞肺癌の中で、症例を選べば、すなわち、腫瘍サイズ、占拠部位を考慮に入れ術式に工夫を加えれば、縮小手術にて十分治癒する症例が存在することを、retrospective に検討し報告した[5, 6]。その結果、積極的縮小手術が行われた 46 例の手術成績は 5 年生存率で 92% と良好で、標準手術群との間で差はなかった[6]。46 例中 1 例に肺切除マージンでの再発がみられ、3 例に縦隔再発と遠隔転移の両方を認めた。すなわち、局所・縦隔再発は、有意の差ではないが、標準手術群に比べ縮小手術群で若干多い傾向にあった。しかしながら、縮小手術群で最大腫瘍径が 15mm 以下であった症例に再発は見られなかった。

1994 年から当センターでは車台 CT による肺癌 CT 検診が開始された結果、胸部単純レントゲン写真で不可視、CT でのみ可視病変が多数発見されるようになった。また、1995 年に最大腫瘍径 20mm 以下の肺野型小型肺線癌に対する Noguchi 分類[7]によって、type A

と type B は予後がきわめて良好であることが報告された。著者らはその後、最大腫瘍径 20 mm 以下の小型肺線癌において、いわゆる肺胞上皮置換進展すなわち BAC の占める割合と予後との相関を明確にし[8]、さらに BAC は HRCT 上 GGO として描出されることから、GGO 面積の占める割合が予後因子として有用であることを報告した[9]。

以上の検討結果を要約すると、最大腫瘍径 20mm 以下の小型肺癌は heterogeneity の強い集団であること、最大腫瘍径 15mm 以下であれば積極的縮小手術の適応となりえること、GGO 面積を予後因子に加えれば、最大腫瘍径 20mm まで縮小手術の適応を拡大できる可能性がある。1997 年の retrospective な検討[6]で、積極的縮小手術 46 例中 1 例に肺切除マージン再発を認めため、1997 年 10 月以降、術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診をルーチンに行っている[3]。

その後、微小肺病変は増加の一途を辿り、それらの多くは術前組織（細胞）診断を確定することが困難であることから、特に 20mm 以下の微小病変に対する診断・治療法を確立する目的で本 prospective study を 1997 年に開始した。GGO 面積と術中迅速肺切除マージン洗浄細胞診を術式決定因子に加え、特に pure GGO に関しては「経過観察」をも選択肢の一つに加えた。Pure GGO は必ずしも生命を脅かす進行癌に至るとは考えられないからである[10]。

過去の retrospective study を参考に、今回の prospective study の解析に必要な症例数を縮小手術群 50 例と設定した。それらにおいてマージン再発を完全制御できれば、本治療アルゴリズムの妥当性が証明されると考えている。

Fig. 1 に示した術式選択基準で 64 例の肺癌に縮小手術が計画され、術中に 6 例が標準手術にコンバートされ、最終的に 58 例に縮小手術が行われた。現在、それらにマージン再発は見られない。2002 年に症例集積は終了しているが、発育速度が緩慢な BAC については 10 年間の長期追跡が必要と考えられる。2012 年、追跡調査が完了した時点でマージン再発が皆

無であれば、本術式選択基準の安全性が証明されると考えている。また、本術式選択基準で、非癌症例に対し過大切除に及んだ症例のないことを付け加えておく。

謝辞：本研究の一部は厚生労働省がん研究班課題 9-18、13-9 および 17-6 の助成金により行われた。

文 献

- [1] Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, et al: Ground-glass opacity on thinsection CT. Value in differentiating subtype of adenocarcinoma of the lung. *Am J Roentogenol* 1999;173:465-469.
- [2] Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933;101:1371-1374
- [3] Higashiyama M, Kodama K, Takami K, et al. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margin in patients undergoing limited surgery for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:101-107.
- [4] Lung Cancer Study Group, Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-622.
- [5] Kodama K, Doi O, Yasuda T, et al. Radical laser segmentectomy for T1N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1193-1195.
- [6] Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0 non-small-cell lung cancer: A single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:347-353.
- [7] Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-2852.
- [8] Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component of

small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999;68 : 2069-2073.

[9] Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001;33:17-25.

[10] Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Natural history of pure ground-glass

opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 2002;73:386-393.

Prospective Study for Establishing a Novel Management Algorithm for Small Peripheral Lung Lesions

Ken Kodama^{*1}, Masahiko Higashiyama^{*1}, Kazuyuki Oda^{*1}, Jiro Okami^{*1}, Jun Maeda^{*1} and Tomio Nakayama^{*2}

Department of Thoracic Surgery^{*1} and Epidemiology^{*2} Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Purpose: A novel management algorithm using new indicator for deciding the type of lung resection for small peripheral lung lesions ≤ 20 mm was studied.

Materials and Methods: A wide wedge resection (WWR), segmentectomy or lobectomy was decided for individual patients according to the GGO% and intraoperative lavage cytology of resection margin beside the conventional criteria.

Results: Of 179 patients enrolled, there were 138 lung cancers and 41 non-cancers. Of 138 lung cancers, 58 patients with limited resection such as WWR or segmentectomy survived without local recurrence at 80 months median follow-up

Conclusion: the selection of the type for lung resection using this algorithm for small lung lesions seems to be effective for preventing local-regional recurrences and the excessive resection of the normal lungs.

Key words: Small lung cancer, Ground-glass opacity (GGO), Limited operation, Bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC)

J Thorac CT Screen 2007;14:96-100

肺癌検診の精度管理のあり方

中山富雄¹

¹大阪府立成人病センター調査部疫学課

Japanese Journal of Lung Cancer

肺 癌 第47巻 第6号 2007年10月

肺癌検診の精度管理のあり方

中山富雄¹

要旨 — **目的**. 現行の肺癌検診の精度管理の問題点を明らかにし, 今後の精度管理の方向性を検討する. **方法と結果**. 結核検診のフィルムを用いて医師が読影するというスタイルは, 乳癌検診と比べれば, 撮影や読影の質のバラツキを減らすことは困難である. 対策として, ①検診精度の情報公開, ②都道府県成人病検診管理指導協議会の機能強化, ③市町村と検診実施団体の契約条件への検診精度の導入, が考えられる. **結論**. 検診精度を広く国民に知らしめるとともに, 精度管理が重要であることを検診従事者自身が再認識する必要がある. (肺癌, 2007;47:757-759)

索引用語 — 肺癌検診, 精度管理

A New Direction for Quality Control in Lung Cancer Mass Screening in Japan

Tomio Nakayama¹

ABSTRACT — **Objective**. The problems of quality control of present lung cancer screening programs were clarified, and the direction for quality control in the future was examined. **Method and Result**. In comparison to breast cancer screening, it is more difficult for lung cancer screening to decrease variability in the quality of taking and interpreting chest radiograms taken for tuberculosis screening. The following method is devised as measures. I) Report of screening accuracy, II) Activity enhancement of the life-style related disease management conferences in the prefectures, III) Introduction of screening accuracy into contract requirements by municipalities and screening offices. **Conclusion**. It is necessary to inform the community of large about screening accuracy, and for bureaucrat in charge to recognize that quality control is important. (JLCC, 2007;47:757-759)

KEY WORDS — Lung cancer screening, Quality control

1. 要旨

我が国では, 肺癌検診は, 胸部単純 X 線検査という安価で広く普及した機器を用いて行われてきた. しかしその結果は満足すべきものではなく, いろいろな批判を浴びてきた. これは現行の肺癌検診が結核検診という古い制度を活用している, というシステム上の危うさに起因するところが多い. またがん検診は, 老人保健法に基づく国の予算措置のある事業から, 一般財源化後市町村

の事業として位置づけられたことにより, 精度管理は名ばかりのものとなり, 各地で大変な状況となっている. 今回現状の肺癌検診の精度管理を分析するとともに, その将来性の方向について言及する.

2. 肺癌検診の危うい基盤

まず肺癌検診の歴史的な側面を考慮する. 我が国では, 「肺」の検診として, 胸部単純 X 線検査を用いた結核検診が結核予防法の元に広く行われてきた. 1987 年老人保健

¹大阪府立成人病センター調査部疫学課.

別刷請求先: 中山富雄, 大阪府立成人病センター調査部疫学課, 〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-3 (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

¹Division of Epidemiology, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular

Diseases, Japan.

Reprints: Tomio Nakayama, Division of Epidemiology, Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan (e-mail: nakayama-to@mc.pref.osaka.jp).

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

事業第2次計画において、肺癌検診は全国的に導入されたものの、当時の厚生省保健福祉部長通達により、結核予防法に基づく定期健康診査で撮影された胸部X線フィルムを用いる形となった。¹ 結核予防法においては、定期健康診断に用いる胸部X線フィルムの条件や読影基準は設けられていなかったため、老人保健事業導入に先駆けて日本肺癌学会集団検診委員会において撮影条件や読影条件を定めた「肺癌集団検診の手引き」が作成された。² しかし、この時点では先駆的に肺癌検診を実施していた地域の立場が考慮されたこともあり、厳しい条件を設けることよりも、比較的緩やかな条件が設けられた。この条件は過去3回の規約改定の中で、いろいろな変更がなされているものの、基本的には乳癌マンモグラフィのような高いハードルではない。特に読影に関しては、医師であること以外の条件はなく、肺癌を1例も目にしたことがない医師たちの参入をも可能にしている。また、この「肺癌集団検診の手引き」によれば、日本肺癌学会会員および市町村担当者は、検診実施団体担当者は理解しているものの、特に医療機関個別方式の場合すべての医療機関が「手引き」を遵守しているとは思えないし、群市区医師会で精度管理委員会などを設けて画質管理などを実施しているところは少数、と考えられる。比較読影や二重読影が実際に行われているかどうか疑問である。すなわち精度上の制約がなく従事者の自主規制のみを頼りとした「結核検診」というあいまいな制度の上に、肺癌検診は成り立っており、かつそれを遵守しているかどうかを確認するすべもないところに制度上の問題がある。

3. 「肺癌検診認定技師・認定医師」の可能性

後発である乳癌検診については、関連6学会が共同してNPO精度管理中央委員会を立ち上げ、全国で研修会や認定試験を行うことで、マンモグラフィ検診に従事する技師・医師・施設の認定を勧めてきた。この結果、普及の速度は緩やかであっても、精度の確保された検診が着実に普及してきている。一方先発である肺癌検診について、今後このような展開は可能であろうか？ 現実的には不可能と言わざるを得ない。認定する団体を設立すること自体が非常に難しい。特に日本肺癌学会自体が編集し関連7学会が後援した肺癌診療ガイドライン2005年版によれば「胸部X線写真と喀痰細胞診を用いた肺癌集団検診により早期肺癌の発見比率は向上するが、死亡抑制に対する効果は検証中であり、現時点では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)」とされている。³ 実施を推奨していない団体が、認定を行うことは矛盾であり、日本肺癌学会は肺癌検診の認定学会にはなり得ない。

また、マンモグラフィのように普及していなかった手法であれば、教育と認定を並行して行うことは可能であるが、すでに普及してしまった手法を認定する場合は、どうしても間口を広くせざるを得なくなる。これでは認定試験制度を設けること自体意味のあるものとはならない可能性がある。

4. 現実的な対応策

現実的な対応として、まずは検診の従事者および国民に向けて「肺癌検診の正しい方法」とは何かを示し、正しい方法を用いなければ肺癌検診としては実施できない、という仕組みを構築する必要がある。

①検診精度の情報公開

宮城県ではすでに情報公開の手法を用い、肺癌検診の精度向上に努めている。佐川らの報告によれば、県の成人病検診管理指導協議会が市町村名を県のホームページ上で公開することを前提に、各市町村の検診精度指標を収集することで、基準を満たさない市町村数が大幅に減少したことを明らかにしている。⁴ この方法は予算のかからない現代的な方法であるが、その実施にあたっては、ホームページを閲覧する一般人にもわかりやすいプレゼンテーション形式が必要であること、精度管理とはいつてもがん発見率や要精検率などの具体的な指標に対しての数値目標の設定が必要であること、受診者数の少ない町村ではバラツキが大きくなりやすいこと、などの検診課題が残されている。

②都道府県成人病(生活習慣病)検診管理指導協議会の機能強化

がん検診が一般財源化されるまでは、都道府県においてがん検診の精度管理を統括する成人病検診管理指導協議会の運営に対して国からの予算がついていた。しかし一般財源化ののち、予算不足もあり、協議会の開催さえされていない都道府県もある。がん検診の実施主体が市町村とはいえ、市町村にはがん検診の精度を評価するだけの技術も知識もなく、自らの事業の善し悪しや成果を判断することができないまま、毎年スケジュールをこなしているにとどまっている。都道府県という単位になれば、専門家を収集することができ、はじめて精度分析が可能になる。また協議会を単に実施するだけではなく、市町村別あるいは検診実施団体別の集計を実施し、問題のある市町村・検診団体への指導を実施することが必要である。さらに協議会自体も広く公開され、市町村や市民の傍聴を許可することで、議論の緊張感が高まることが期待できる。これらのことにより、実施主体である市町村および検診実施団体も自らの検診の問題点を知ることができ、改善を図ることができる。

③市町村と検診実施団体の契約条件への検診精度の導入

現在市町村の事業は原則一般競争入札であり、何よりもコストを下げる事が重視されており、がん検診もその動きの中にある。検診実施団体選定の条件に、精度は重要視されるべきものでありながらも、契約条件（仕様書）の中に、精度の必要条件などが明記されている訳ではなく、コストや処理能力などわかりやすいもののみが、記載されていることが多い。現場で検診に従事する保健師や事務担当者が、財政担当者と協議するにしても、これでは資料不足と言わざるを得ない。第3次対がん総合戦略研究事業「標準的検診法と精度管理や医療経済効果に関する研究」班（主任研究者 斎藤 博）では、各種がん検診に関する標準的ながん検診仕様書を作成中であり、この普及が期待される。

5. まとめ

現行の肺癌検診は、そのシステム上精度管理を実施し

にくい状況にある。結核予防法廃止に伴い、肺癌検診は独自のシステムを構築すべきタイミングにある。今後情報公開のテクニックをうまく活用し、精度管理が重要であることを国民に広く知らしめ、緊張感のある検診が実施されることを期待する。

REFERENCES

1. 資料 健康関係通知. 厚生省保健医療局老人保健部老人保健課. 監修. 老人保健法による健康診査マニュアル. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会; 1987:187-188.
2. 肺癌集団検診の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 改訂第3版. 東京: 金原出版; 1987:137-155.
3. 集団検診. 日本肺癌学会, 編集. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2005年版. 東京: 金原出版; 2005:3-4.
4. 佐川元保, 遠藤千頭, 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 杉田 真, 桜田 晃, 他. 成人病検診管理指導協議会肺がん部会による肺癌集検に関わる精度管理調査. 肺癌. 2004;44:91-94.

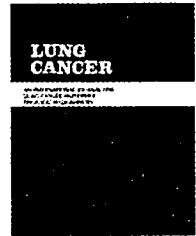


ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Phase II study of weekly irinotecan and cisplatin for refractory or recurrent non-small cell lung cancer

Yuichi Takiguchi^{a,*}, Tetsuro Moriya^{a,b}, Yoshiko Asaka-Amano^a,
Tatsuo Kawashima^c, Katsushi Kurosu^a, Yuji Tada^a,
Keiichi Nagao^a, Takayuki Kuriyama^a

^a Department of Respiriology (B2), Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

^b Department of Respiratory Medicine, Matsudo City Hospital, 4005 Kamihongo, Matsudo 271-8511, Japan

^c Department of Internal Medicine, Toho University Sakura Medical Center, 564-1 Shimoshizu, Sakura 285-8741, Japan

Received 29 March 2007; received in revised form 4 June 2007; accepted 11 June 2007

KEYWORDS

Non-small cell lung
cancer;
Second-line therapy;
Irinotecan;
Cisplatin;
Phase II study

Summary Even with the standard first-line chemotherapy, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) recurs in most cases. The purpose of this study is to develop a new chemotherapeutic regimen for patients with NSCLC that has relapsed or was refractory to previous chemotherapy. Patients with proven NSCLC refractory or recurrent after previous single-regimen chemotherapy, PS of 0–2, age of 15 years or older, adequate organ functions and measurable lesions were treated with irinotecan at 60 mg/m² and cisplatin at 25 mg/m² with 1000 ml hydration on day 1. This administration, considered as one cycle, was repeated every week without rest unless encountering defined skip and dose-reduction criteria. The treatment was administered for six cycles over a 49-day period, both median values, to 48 patients, with a response rate of 26%, progression free and median survival times of 3 and 11 months, respectively, and a 1-year survival rate of 46%. The most frequent grade 3 or 4 toxicities were neutropenia, anaemia and nausea, which were manageable. Subset analyses suggested that the response rate was independent of response to the first-line chemotherapy. In conclusion, second-line chemotherapy of weekly irinotecan and cisplatin with minimum hydration seemed effective, with tolerable toxicity, and is potentially useful irrespective of the outcome of previous chemotherapy.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Current standard first-line chemotherapies for advanced NSCLC are four to six cycles of two-drug combinations consisting of a platinum and one of the relatively newly developed agents [1]. Despite the role of first-line chemotherapy, a substantial proportion of thusly treated patients will in due time become troubled by progression of

* Corresponding author. Tel.: +81 43 226 2577;

fax: +81 43 226 2176.

E-mail address: takiguchi@faculty.chiba-u.jp (Y. Takiguchi).

the disease, and seek second-line treatment. Challenges to the second-line treatment for NSCLC include chemotherapy with a single agent of either cytotoxic or molecular-target drug, and combination chemotherapy [2–5]. Despite a body of reported phase II studies, only monotherapies with docetaxel [6] and erlotinib [2] have been evaluated in phase III studies, and have been proven to prolong the survival of patients with front-line chemotherapy-refractory and/or relapsed NSCLC over best supportive care (BSC). In addition, a randomized study comparing a new cytotoxic agent, pemetrexed, with docetaxel for this situation was conducted, revealing comparable survival data with preferable adverse effects with pemetrexed, adding this agent to the list of candidates for standard second-line chemotherapy for NSCLC [7].

Clinical relevance of irinotecan for advanced NSCLC has been suggested by phase II studies [8–14]. Its conventional administration schedule for NSCLC, in Japan, is at a dose of 60 mg/m² on days 1, 8, and 15, combined with 80 mg/m² of cisplatin on day 1, every 4 weeks.

On the other hand, cisplatin in combination chemotherapy for NSCLC evidently contributes to improving the survival of patients despite its relatively low response rate as a single agent [15]. This unique characteristic may give us hope that it might still have power in a second-line therapy if it is combined with another active agent, even for patients who had been previously treated with cisplatin. It is usually administered to patients with NSCLC at a dose of 60–80 mg/m² every 3–4 weeks; however, its weekly-fractionated administration was shown to be active [16–18]. Weekly administration of cisplatin may require only a minimal hydration volume that would be convenient and advantageous for the patient's quality of life.

Based on these facts, a phase II study of weekly irinotecan and cisplatin as a second-line chemotherapy for previously treated patients with NSCLC was conducted.

2. Patients and methods

2.1. Eligibility

Patients meeting all the following criteria were enrolled into this multicentre trial: proven NSCLC refractory or recurrent after previous single-regimen chemotherapy, interval of more than 4 weeks from the last chemotherapy/radiotherapy, PS (ECOG) of 0–2, age of 15 years or older, adequate organ functions (leucocytes ≥ 3000 mm⁻³, neutrophils ≥ 2000 mm⁻³, haemoglobin ≥ 9.0 g/dl, platelets $\geq 100,000$ mm⁻³, total bilirubin ≤ 1.5 g/dl, AST/ALT < twice of normal value, creatinine ≤ 1.5 mg/dl, creatinine clearance ≥ 40 ml/min, and PaO₂ ≥ 70 Torr), measurable lesions by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), life expectancy exceeding 8 weeks, and written informed consent. Patients with any of the following conditions were ineligible: previous treatment with irinotecan and/or surgery, requirement of thoracic irradiation, interstitial lung disease, pleural effusion or ascites requiring treatment, pericardial effusion, symptomatic brain metastasis, concomitant malignancy or other inadequate condition.

2.2. Pretreatment evaluation

The baseline evaluation included history with complete record regarding the front-line treatment and concomitant medical conditions, physical examinations, PS, complete blood counts, serum chemistries and electrolytes, urinalysis, chest radiogram, chest CT, abdominal CT, brain MRI with contrast medium enhancement otherwise contraindicated, and bone scintigram. These examinations were to be performed within 1 month prior to enrollment.

2.3. Drug administration

Irinotecan (60 mg/m² in 500-ml electrolyte solution, on day 1) and cisplatin (25 mg/m² in 500-ml saline, on day 1, without further hydration) with prophylactic anti-emesis agents consisting of either oral or intravenous 5-HT₃ agonist and dexamethasone (8–16 mg) constitute one cycle of the regimen and were administered every week for at least six cycles unless encountering defined skip and dose-reduction criteria. Post-treatment was withheld until evident disease progression, followed by no restriction afterward.

2.4. Evaluation during chemotherapy

Symptoms, physical examination, complete blood counts, and serum chemistries were checked twice in the first week of chemotherapy, followed by weekly monitoring on the same day of and prior to the next chemotherapeutic administration. Chest radiogram was performed every week primarily for evaluation of pulmonary toxicity. Chest CT and other radiographic modalities necessary for evaluating target lesions by RECIST were repeated every month until evidence of disease progression.

2.5. Skip, dose modification and termination criteria of chemotherapy

Drug administration was skipped when encountering any of the following criteria on the same day and before the administration: grade 1 or more of fever (axillary) or diarrhoea, grade 2 or more of leukocytopenia, elevated creatinine, total bilirubin, peripheral neuropathy, myalgia/arthritis, pulmonary fibrosis or cardiac events, grade 3 or more of nausea/vomiting/appetite loss, or thrombocytopenia of less than 1.0×10^5 mm⁻³. If the condition recovered, the treatment was resumed the following week after skipping. The dose of irinotecan was reduced to 45 mg/m² when encountering any of the following criteria during the previous cycle: grade 3 or more of thrombocytopenia, diarrhoea, or fever, or grade 4 of leukocytopenia or neutropenia. Cisplatin dose was also reduced to 20 mg/m² when encountering grade 2 or more of elevated creatinine, peripheral neuropathy, or myalgia/arthritis during the previous cycle. The treatment was totally terminated when encountering any of the following conditions: disease progression, successive three-time administration skipping, meeting with any of the dose reduction criteria after one dose reduction experience, other serious adverse events, or patient's refusal.