

Acknowledgements

The authors thank Drs. Reiko Uruma, Jun-ichi Yasuda, Kazutoshi Sugito, Masato Shingyoji and Yoshiko Asaka-Amano for reviewing CT images. Technical and secretarial assistance by Mses. Naoko Odaira (Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention), and Chieko Miyagi-Handa are also appreciated. Assistance in database management by Ms. Mariko Maru, PHN, is especially appreciated. This research was financially supported by grants to the Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention from Chiba Prefecture and by grants to YT from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67:1155–64.
- Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308–16.
- Strauss GM. The Mayo Lung Cohort: a regression analysis focusing on lung cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* 2002;20:1973–83.
- Marcus PM, Bergstrahl EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:748–56.
- Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122:15–20.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
- Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773–81.
- Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20:911–20.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes A-M, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508–13.
- The International Early Lung Cancer Action Program I. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99–105.
- Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25–32.
- Sone S, Nakayama T, Honda T, Tsushima K, Li F, Haniuda M, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996–1998 mass screening program for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007;58:329–41.
- Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953–61.
- Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *Am J Roentgenol* 2000;174:763–8.
- Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73:1252–9.
- Cancer Statistics in Japan—2007. Tokyo, Japan: Foundation for Promotion of Cancer Research; 2007. p. 68–75.
- Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han J. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996;199:485–8.
- Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001;220:803–9.
- Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001;33:17–25.
- Yang Z-G, Sone S, Takashima S, Li F, Honda T, Maruyama Y, et al. High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. *Am J Roentgenol* 2001;176:1399–407.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844–52.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798–802.
- Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242–5.
- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92:153–9.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259–65.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756–61.
- Black WC, Baron JA. CT screening for lung cancer: spiraling into confusion? *JAMA* 2007;297:995–7.
- Twombly R. Lung cancer screening debate continues despite international CT study results. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:190–5.

癌性胸水
—内科の立場から—

長尾啓一

日本胸部臨床
第67巻第11号別刷
克誠堂出版株式会社

癌性胸水
—内科の立場から—

長尾啓一*

要 旨

癌性胸水は諸臓器癌に合併して出現する病態であり、原発は肺が最多で、次が乳房である。癌細胞が壁側胸膜に進展・播種することにより毛細血管の透過性が著しく亢進し、蛋白含量の多い胸水が貯留する。その胸水中には多くの場合癌細胞を含み、出血を伴って血性になることもしばしばである。癌性胸水の滲出は縦隔を対側に偏倚させることもあり、呼吸循環障害をもたらす。内科での治療は、トロツカーカテーテルによる胸水排除、薬剤等の胸腔内注入、低圧持続吸引からなる胸膜癒着療法が主流である。これまで種々の薬剤等が試みられてきたが、比較試験の結果からは、欧米ではタルクが、日本では OK-432 (ピンバニール) が標準治療と考えられている。

Key words：癌性胸水，病態生理，胸膜癒着術，標準治療/malignant pleural effusion, pathophysiology, pleurodesis, standard therapy

1 はじめに

胸水は、胸郭内を覆っている壁側胸膜と肺表面を覆っている臓側胸膜に囲まれたスペースにある 5~20 ml の液体で、呼吸運動による肺と胸郭の間の潤滑状態保持の役目をしている漿液である。その胸水の動態を規定する因子は、静水圧、膠質浸透圧、組織圧の 3 つであり、Starling の式に従う。正常人では、計算上、壁側胸膜から胸腔に向かって 9 cmH₂O の圧で滲み出し、胸腔から臓側胸膜・肺へと 10 cmH₂O の圧で吸収されていくことになる¹⁾。したがって、胸水は壁側胸膜から産生

され臓側胸膜に吸収されることになり、必要量以上胸腔に貯留することはない。しかし、さまざまな疾患によりこの胸水の動態が崩れると胸腔に胸水が増加貯留することになる。胸水が貯留するという事は、滲出・漏出が多いか、または吸収が少ないことを意味する。

広義の癌性胸水とは、癌病巣に関連した胸水であり、①胸膜、特に壁側胸膜に癌が浸潤して惹起された炎症により壁側胸膜の毛細血管透過性が亢進して胸腔に滲出した胸水、②胸膜のリンパ管および肺門・縦隔リンパ節への癌浸潤により胸腔リンパ液が体循環系へ還流できずに貯留した胸水、③癌巣による無気

Malignant Pleural Effusion : Review by Chest Physician
Keiichi NAGAO*

* Safety and Health Organization, Chiba University, Chiba

* 千葉大学総合安全衛生管理機構 (〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33)

肺により胸腔の陰圧が増強し、その結果漏出して胸腔に貯留した胸水、④ 癌巣による閉塞性肺炎に随伴した胸水などを指す^{1)~3)}。

しかし、本稿で論ずる癌性胸水とは、①の癌病変が胸膜、特に壁側胸膜に浸潤した結果、漿液の産生が著しく増える場合に限定する。癌性胸水は、日本でのいわゆる癌性胸膜炎患者での胸水を意味する。また、この稿を執筆するにあたり引用する外国論文では malignant pleural effusion (悪性胸水) と括られており、この場合は癌のみならず、肉腫、リンパ腫、中皮腫などによる胸水をも包括する。診断の場合にはその識別の必要があるが、治療においてはいかに胸水をコントロールするかが主眼となるので悪性胸水と考えて論じていくことにする。

2 癌性胸水貯留の病態と症状

壁側胸膜に癌が浸潤・播種した結果惹起される炎症は、壁側胸膜の毛細管透過性を著しく亢進させ、激しく滲出液を産生させる。しかし、結核を代表とする感染性疾患の胸膜炎とは異なり、発熱はなく、胸痛も著しくはない。感染性の胸膜炎では、滲出とともに凝固癒着機転も働くようであるが、癌性胸水では凝固機転は乏しく滲出の程度が激しい。その結果、胸腔内の圧は陽圧となり、肺は胸水により含気を減じていく。さらに滲出が続くと心臓などの縦隔器官が対側に偏倚していく。

胸水の量がさほど多くない時期には、軽度の胸痛と体動時(特に寝返り)の乾性咳嗽を訴える。この咳嗽は体動による胸水の移動により肺が動揺することによって起こるものである。さらに胸水が増量すると呼吸運動が制

限され、呼吸苦を訴える。縦隔が偏倚するような大量胸水になると、胸腔内圧が著しく上昇して静脈還流障害をも来し、循環不全の危険がもたらされる。このような状態では上大静脈症候群同様の浮腫を呈する。症状軽減のために胸腔穿刺で胸水を排除するが、短時間で再貯留を来してくる。この作業を繰り返し行えば栄養障害に陥るので、胸水コントロールを目的とした早期の治療が必要となる。

3 画像診断

胸部単純 X 線写真では、少量胸水の場合は肋骨横隔膜角の鈍化、中等量では不透明肺、大量では縦隔の偏倚が特徴である。少量胸水か胸膜癒着状態かの鑑別には患側下側臥位 (lateral decubitus view) の胸部単純 X 線撮影が有用であったが、現在では超音波検査、CT で容易に胸水を知ることができる。さらに、超音波検査では貯留胸水中の様子をリアルタイムで観察できるので虚脱肺の動き、胸膜表面のフィブリン片、胞隔形成 (loculation)、横隔膜の形状などを知ることができる。大量胸水貯留例では横隔膜像が腹側に凸になり、右側胸水であれば肝臓が尾側に押し下げられている像もみられる。また、CT では原発巣が肺であるかどうかの観察に有用であり、かつ胸膜の厚さなどを知ることができる。

4 癌性胸水の性状と診断

胸水は、側胸壁の肋骨上縁から胸腔穿刺で採取する。できれば超音波下穿刺が好ましい。炎症機転による滲出液であるので蛋白含量は多く、胸水/血清蛋白比は 0.5 より大である。

表 1 癌性胸水の性状

胸水の外観	漿液性 しばしば血性
顕微鏡的検査	50%で細胞診陽性 複数回細胞診，セルブロックでは高頻度陽性
細胞数と分画	40%が赤血球数 100,000/ml 以上 白血球数は 1,000～10,000/ml，単核球優位
胸水中蛋白	90%が胸水中蛋白 3 g/dl 以上 胸水-血清蛋白比が 0.5 より大
胸水中 LDH	胸水-血清 LDH 比が 0.6 より大
胸水中ブドウ糖	糖 60 mg/dl より小 低値であるほど予後不良
胸水 pH	pH は 15%が 7.20 より小 pH が低いほど予後不良
その他	経皮胸膜生検での陽性率は 30～50%

〔文献 1〕より引用]

癌の浸潤により胸壁毛細管の破綻も起こり、胸水に血液が混じることが多い。胸水中糖、LDH などについて示した（表 1）。

確定診断は細胞診か組織診で癌細胞を証明することによって得られる。1 回だけの胸水細胞診での診断率は 50～60% 程度である³⁾⁴⁾。Cope 針、Abraham 針、Tru-cut 針等で盲目的胸膜生検が試みられてきたが、その診断率は決して高くなく、近年は胸腔鏡下胸膜生検が積極的に行われている。一般的には全身麻酔管理が必要であるが、局所麻酔下での胸腔鏡も試みられており、トレーニングを積み重ねれば内科医でも実施可能である。直視下での生検であるため、その診断率は 90% を超える⁵⁾。胸水中 CEA 等の腫瘍マーカー検査は診断の補助にはなるが確定診断にはならない。

5 癌性胸水貯留患者の生命予後

癌性胸水がコントロールできなければ生命予後は極めて短い。諸治療により胸水がコントロールされれば、呼吸循環機能は正常に保たれ、その予後は基礎にある癌に依存することになる。

癌性胸水は種々の癌に起因して出現するが、最も頻度の高い原発巣は肺癌であり、次いで多いのが乳癌である^{3)5)~7)}。肺癌に同側の癌性胸水が合併した場合は癌の直接浸潤と考えて、臨床病期は III B となる。しかし、乳癌を含む肺以外の臓器癌では癌性胸水は遠隔転移巣となり、病期 IV として扱われる。臨床病期は生命予後を勘案して分類されているが、一方で臓器癌ごとに予後が異なるので、一概に癌性胸水患者の予後に言及することはできない。もし癌性胸水患者の予後を論ずるのであれば臓器別、さらには組織型別に比較

しなければならぬ。

肺癌患者では、その 7~15%が経過中に癌性胸水を呈するという⁴⁾。そして、肺癌の診断がなされる以前に癌性胸水で受診する例もある。肺癌に合併してくる癌性胸水はほとんどが腺癌である。肺腺癌は末梢気管支上皮から発生し、初期には無症状であることが多い。その癌が臓側胸膜を浸潤穿破して壁側胸膜に播種し癌性胸水が貯留して初めて病識をもつ。このような症例は胸水がコントロールされると予後は比較的良好である。

6 治療効果判定基準

癌性胸水に関する効果判定基準は、従来、日本肺癌学会⁸⁾編、肺癌取り扱い規約改定第 5 版の「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準“がん性体腔液（腹・胸水等）に対する効果判定方法”」によっていた。しかし、肺癌取り扱い規約改訂第 6 版の治療効果判定、さらには日本癌治療学会腫瘍効果判定基準が、いずれも RECIST ガイドラインに準拠するようになったのを機に消滅した。海外の報告でも癌性胸水・悪性胸水を腫瘍病変ととらえず、あくまでも胸水のコントロールを効果判定の対象としているため、一定した基準はない。しいていえば、治療後 4 週間または 30 日、さらには 90 日での胸水コントロール成功率により評価していることが多い。したがって、治療法の効果を評価するには無作為比較試験の結果によることになる。

7 癌性胸水の治療

1) 基本的考え方

癌性胸水があることは進行癌であることを意味する。根本的な癌治療と考えれば化学療法の適応であり、肺小細胞癌、悪性リンパ腫、乳癌など抗癌薬に感受性がある場合は胸腔穿刺で症状を減じてから化学療法を行う。

一方、化学療法に感受性の低い癌に合併した癌性胸水貯留患者については、目的を胸水のコントロールに絞って治療を行う。

2) 胸水コントロール

癌性胸水による諸症状を改善させるための対症療法である。胸腔穿刺で胸水を減少させた際、機能的残気量 (FRC) レベルでの胸腔の陽圧が消滅すれば呼吸苦は大幅に減少する。しかし、ほとんどの場合、その後短時日で再増量し、肺容量の減少を来す。したがって、胸水の滲出機転を確実に抑えるか、胸水が貯留するスペース、すなわち胸腔を癒着閉鎖しなければならない。内科の立場としては、化学療法が奏効しなければ滲出機転を抑制することは困難であり、胸腔の閉鎖療法を選択することになる。

3) 胸腔閉鎖療法の手順

胸膜を癒着させるので、胸膜癒着術 (pleurodesis) または胸膜硬化療法 (pleurosclecting therapy) といわれる。手順は次の通りである。

① 肋間からの胸腔チューブ (カテーテル) 挿入

局麻下に 14~24 Fr. サイズのトロッカーカテーテルを胸腔へ挿入する。ダブルルーメン

カテーテルが好ましい。カテーテルの先端を臥位背面に位置させ、抜けないように皮膚に固定する。

② 緩徐な胸水排液

胸腔内圧が陽圧であればカテーテルを解放すると一気に胸水が排液されるので、カテーテルを圧迫して内腔を狭くし、緩徐に排液されるよう対処する。ただちに低圧持続吸引器（または water-sealed 排液器）に繋げてもよい⁹⁾。大量に胸水が貯留していた症例では急速に虚脱肺が膨張し、再伸展肺水腫を起こすことがあるので注意が必要である⁶⁾。また、一時的に換気・血流の不均衡が生じ低酸素状態になることがある。そして、肺が膨張してくる段階で気道分泌物や気管支自体の物理的变化で咳受容体が刺激され咳嗽が誘発される。排液はとにかく緩徐に行うことが肝要である。

③ 薬剤等注入

注入する薬剤等は大きく、化学物質、鉍物、生物製剤の3種類に分けられる^{2)~4)}。現在臨床で使用できる物質は、化学物質としては抗菌薬（テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン）と抗癌薬（プレオマイシン、ドキソルビシン、シスプラチン等）、鉍物はタルク、そして生物製剤としては溶連菌製剤 OK-432（ピシバニール）がある。これらの薬剤等は胸膜に対して非特異的炎症を惹起し、その修復過程で胸水の凝固系を亢進させ胸膜癒着をもたらす。

抗菌薬、抗癌薬、ピシバニールの注入はダブルルーメン胸腔カテーテルの薬剤注入ラインを用いて行う。タルクは懸濁液であればカテーテルのラインから注入するが、粉末の場合は胸水排除後に胸腔鏡で観察しながら噴霧

する¹⁰⁾¹¹⁾。注入後2~6時間、カテーテルをクランプして薬剤等を留め置くが、どの程度の時間が適切かは定かでない。

④ 体位変換

薬剤等を注入した後、その薬剤をまんべんなく胸膜に接触させることを目的に一定時間、腹臥位・側臥位など体位変換を行わせるとの報告が多かった。しかし、カテーテルが挿入された状態での体位変換は患者にとって苦痛であり、呼吸運動時の胸腔内の液体の動きを考えると果たして体位変換が必要かという疑問もあった。また、RIをラベルしたテトラサイクリンを胸腔内に注入した試験では数秒間で胸壁全体に分布したともいう¹²⁾。そして、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリンによる胸膜癒着療法で、体位変換の有無につき無作為比較試験を行った結果では、体位変換は不要であるとの結論であった¹³⁾。この結果から水溶性の物質であれば体位変換は不要であろうと考えられるが、タルクのような懸濁液では体位変換が必要かもしれない。

⑤ 低圧持続吸引

薬剤等注入後一定時間で低圧持続吸引を開始する。胸腔内圧は呼吸運動により変化するので空気が逆流しない装置を用い、 $-10 \sim -15 \text{ cmH}_2\text{O}$ 程度で持続吸引できるようセットする。

⑥ 胸水減少・消失の確認後、チューブ抜去

癌性胸水は蛋白含量の多い滲出液であり、かつさまざまな注入物質で非特異的炎症が惹起される。したがって、翌日頃にはカテーテルチューブ内の胸水中にフィブリンの析出がみられ、それに伴って胸水排液量は減少してくる。減少の程度が低ければ数日間隔で薬剤

等を再注入する。胸水排液がなくなるか著しく減少した時点でカテーテルを抜去し、挿入してあった部分を筋層を含めて縫合する。

4) 注入する薬剤等

a. テトラサイクリン

テトラサイクリンの胸膜への化学的刺激により炎症が惹起される。さらに同薬剤は胸膜のマクロファージを介し、または直接的に胸膜の線維芽細胞に対して成長因子的な役割をしているとの報告もある¹⁴⁾。利点としては安価であることと薬剤の安全性が確立されていることである。副作用としては10~30%で胸膜痛そしてやはり10~30%で発熱をみる⁶⁾¹⁵⁾。しかし、これらはいずれも耐えうるもので、発熱は解熱薬で、胸痛はリドカインの胸腔内同時注入で対処しうる。胸腔注入量は500 mg~1.5 g/body または20 mg/kgである。日本ではテトラサイクリンを用いることができないので、ドキシサイクリン(500 mg/body)、ミノサイクリン(300 mg/body または4~5 mg/kg) が用いられた⁴⁾。これらの薬剤は50~100 ml の生理食塩水とともに胸腔に注入される。

b. タルク

アスベストの含まれない医療用タルクには粉末と懸濁液があり、前者を用いる場合には胸腔鏡による散布となる¹⁵⁾。その手技工夫については外科医の報告が多くあり、近年日本でも報告がある¹¹⁾。噴霧量は5~10 g/body であり、全身麻酔下で行われる。後者の懸濁液は10 g のタルクが50~250 ml の生理食塩水に懸濁されたものを用いる。副作用はともに50%程度に発熱をみる。その他、胸痛もあるが重篤なものではない。

c. ドキソルピシン

殺細胞性抗癌薬としてナイトロジェンマスタートードが癌性胸水のコントロールに使用されてきたが、その流れとして日本ではドキソルピシン40 mg/body の胸腔内注入が行われてきた。抗癌薬ではあるが胸水コントロールは胸膜癒着の結果としてもたらされる²⁾。国外の報告でもさほど良好な成績はない¹⁵⁾。また、15%に発熱、30%に胸痛がみられるが、薬剤が胸膜から少なからず吸収されるので嘔気など抗癌薬としての副作用もある。

d. プレオマイシン

抗癌薬のなかでは最も多く癌性胸水のコントロールに使用されてきた。作用機序は明らかでないが、抗腫瘍作用と線維化作用によるものではないかとも推測されている。60 unit または1 unit/kgのプレオマイシンを生理食塩水に溶解して胸腔内注入する²⁾¹⁵⁾。副作用としては20~30%の発熱、胸痛、10%程度の嘔気がある。胸腔内に投与された薬剤の45%が全身循環系へと吸収されるという。しかし、脱毛、間質性肺炎などの副作用は少ない。

e. シスプラチン+シタラピンまたはエトポシド

シスプラチン(100 mg/body)+シタラピン(600~1,200 mg/body)を胸腔内注入する治療法であるが、胸水コントロール率は30%弱と低く、副作用は多かった⁴⁾。一方シスプラチン(80 mg/body)+エトポシド(80 mg/body)療法の胸水コントロール率は比較的良好であった¹⁶⁾。しかし、これら抗癌薬による治療は、シスプラチン投与前の補液が必要であり、嘔気、下痢などの副作用も少なからずある。

f. ピシバニール

ピシバニールは日本で開発されたペニシリン

表 2 胸膜癒着療法に関する比較試験

報告者	報告年	薬剤	症例数	成績 (奏効)
Ruckdeschel JC ²¹⁾	1991	Bleo vs. TCN	85	Bleo > TCN
Masuno T ¹⁹⁾	1991	Doxo + LC9018 vs. Doxo	95	Doxo + LC9018 > Doxo
Hartman DL ²²⁾	1993	Talc P vs. TCN vs. Bleo	124	Talc P > Bleo > TCN
Patz FF ²³⁾	1998	Bleo vs. Doxy	106	Bleo = Doxy
Stefani A ¹⁰⁾	2006	Talc P vs. Talc S	109	Talc P > Talc S
Yoshida K ¹⁶⁾	2007	Bleo vs. OK-432 vs. CDDP + ETP	105	OK-432 > CDDP + ETP > Bleo (ただし NS)

Bleo：ブレオマイシン，TCN：テトラサイクリン，Doxo：ドキシソルピシン，Doxy：ドキシサイクリン，LC9018：熱処理・凍結乾燥された乳酸菌製剤 (Yakult Co. Ltd)，Talc P：タルク粉末，Talc S：タルク懸濁液，OK-432：ピシバニール，CDDP：シスプラチン，ETP：エトポシド

ン処理溶連菌製剤であり，癌性胸水中に投与されると非特異的な炎症を惹起する。その結果，胸水中癌細胞を閉じこめるように胸膜癒着をもたらす癌性胸水を制御する。胸膜癒着術の薬剤としては5～15 KE (1 KE = 乾燥溶連菌 0.1 mg を含む) を生理食塩水に溶解して使用する。癌性胸水コントロールの機序については，ピシバニールによるNK細胞をはじめとする免疫担当細胞の活性化によるという説もあるが，そのプロセスはともかく，胸膜癒着により胸水が制御されることは明らかである¹⁷⁾¹⁸⁾。ピシバニールのほかにも生物製剤としてはLC9018¹⁹⁾，BCGがある。これらはbiological response modifier (BRM) と呼ばれるが商品として使用できるのはピシバニールだけである。

5) 胸膜癒着療法により治療された患者の胸水コントロールおよび予後

胸膜癒着成功と生存期間を規定する因子は，胸水中pHと胸水中ブドウ糖値であるといわれ，ともに低値であるほど予後が悪い。そして，その2つではpHの方がより関係が

あるといわれる¹⁾⁴⁾。また，胸腔の弾性が胸膜癒着療法の成績を左右するともいわれる²⁰⁾。確かに臓側胸膜表面が線維化し，弾性が小さくなっているような例では良好な癒着が得られない。その他，経験的な事象として，ステロイド投与中の患者，NSAID長期投与の患者，抗凝固療法中の患者では胸膜癒着が起らないことが多い。また，癌性胸水が貯留して長期間を経ている，頻回の胸腔穿刺や中途半端な治療により胸水中に胞隔形成などを来している，などということがありカテーテルによる胸水排除が十分できず胸膜癒着が不十分になる。

6) 比較試験による癌性胸水治療薬剤等の評価

奏効率，すなわち胸水コントロール率は，その効果判定基準が一定でないので無作為化比較試験による成績で判断する。症例数が一定以上の報告結果を示す (表2)。

ブレオマイシンはテトラサイクリンより成績が良く²¹⁾²²⁾，ドキシサイクリンはブレオマイシンと同等の成績である²³⁾。一方，タルク

はプレオマイシンより好成績であり²²⁾、タルクのなかでは懸濁液よりタルク粉末を用いた方が、より成績が良い¹⁰⁾。日本での成績ではピシバニール、シスプラチン+エトポシド、プレオマイシンの順に優れた傾向であった¹⁶⁾。

したがって、現時点では欧米ではタルク、日本ではピシバニールを用いた治療が標準と考えられ、今後新たな治療を検証する際のコントロールアームになると考える。

8 おわりに

内科の立場から癌性胸水について概説した。癌性胸水患者の多くは真の進行癌であり、胸水貯留による苦痛に苛まれている。しかし、胸膜癒着術で胸水がコントロールされれば患者の QOL は顕著に改善することが多く、結果として生命予後の延長ももたらす。今後、期待できる癌性胸水治療薬が登場するであろうが、タルク、ピシバニールといった標準治療と比較試験を行って、その有効性を明らかにすることが肝要である。

一方、この胸膜癒着療法に奏効しない場合は、内科医としては対症療法にとどめざるをえない。このような例に対しては外科的手技により胸腔内にチューブ、皮下に薬剤注入用のポートを植え込み、繰り返し胸水の排液と抗癌薬の注入を行うという方法が報告されている²⁴⁾²⁵⁾。癌性胸水治療の工夫・研究は外科・内科の枠を越えて集学的に検討されることを期待する。

文 献

- 1) Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, et al. The pleura. In : Fraser RG, et al. editors. Synopsis of diseases of the chest, 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders, 1994 ; 56-63, 868-95.
- 2) Lynch TJ. Management of malignant pleural effusions. Chest 1993 ; 103 : 385S-9S.
- 3) American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 1987-2001.
- 4) 佐藤浩昭, 長谷川鎮雄, 悪性胸水, 西城長宏, ほか, 編. 臨床腫瘍学 1999 ; 1614-22.
- 5) Sakuraba M, Sagawa Y, Komatsu H. Usefulness of thoracoscopic pleural biopsy for carcinomatous pleurisy under local anesthesia. 気管支学 2006 ; 28 : 95-8.
- 6) Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003 ; 58 : ii29-38.
- 7) 水島 豊, 星野 清, 川崎 聡, ほか. 胸水穿刺施行 115 例の臨床的検討. 日胸 1990 ; 49 : 135-40.
- 8) 日本肺癌学会化学療法効果判定基準委員会. 原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準. 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理肺癌取り扱い規約, 改訂第 5 版. 東京 : 金原出版, 1999 ; 142-53.
- 9) 蝶名林直彦, 大蔵 暢, 大曲貴夫, ほか. 胸膜癒着術. 呼吸 2000 ; 19 : 587-92.
- 10) Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. Eur J Cardiothorac Surg 2006 ; 30 : 827-32.
- 11) 水野幸太郎, 深井一郎, 遠藤克彦. 癌性胸水に対するタルクを用いた胸腔鏡下胸膜癒着術の検討. 肺癌 2007 ; 47 : 701-5.
- 12) Lorch DG, Gordon L, Wooten S, et al. Effect of patient positioning on distribution of tetracycline in the pleural space during pleurodesis. Chest 1988 ; 93 : 527-9.
- 13) Dryzer SR, Allen ML, Strange C, et al. A comparison of rotation and nonrotation in tetracycline

- pleurodesis. *Chest* 1993 ; 104 : 1763-6.
- 14) Baumann MH, Heinrich K, Sahn SA, et al. Pleural macrophages differentially alter mesothelial cell growth and collagen production. *Inflammation* 1993 ; 17 : 1-12.
 - 15) Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 56-64.
 - 16) Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, et al. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer : JCOG 9515. *Lung Cancer* 2007 ; 58 : 362-8.
 - 17) 長尾啓一. 癌性胸膜炎の治療に関する研究—とくに OK-432 の効果について—. *千葉医誌* 1982 ; 58 : 345-53.
 - 18) Uchida A, Micksche M, Hoshino T. Intrapleural administration of OK-432 in cancer patients : augmentation of autologous tumor killing activity of tumor-associated large granular lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* 1984 ; 18 : 5-12.
 - 19) Masuno T, Kishimoto S, Ogura T, et al. A comparative trial of LC9018 plus Doxorubicin and Doxorubicin alone for the treatment of malignant pleural effusion secondary to lung cancer. *Cancer* 1991 ; 68 : 1495-500.
 - 20) Lan RS, Lo SK, Chuang ML, et al. Elastance of the pleural space : a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 768-74.
 - 21) Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions : a randomized comparison of bleomycin and tetracyclin. *Chest* 1991 ; 100 : 1528-35.
 - 22) Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, et al. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 105 : 743-7.
 - 23) Patz FF Jr, MacAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions : a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest* 1998 ; 113 : 1305-11.
 - 24) Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, et al. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest* 2002 ; 121 : 821-4.
 - 25) 片山達也, 渡 正伸. 難知性胸水を伴う癌性胸膜炎に対する植え込み型胸腔ポートを用いた外来通院治療の検討. *肺癌* 2006 ; 46 : 711-4.

平成 20 年 4 月
レスピレーション リサーチ ファンデーション

座談会

肺癌検診 pro と con

江口 研二(司会)¹⁾佐川 元保²⁾長尾 啓一³⁾矢野 栄二⁴⁾

討論内容

がん検診の動向
 肺癌検診の方法論
 検診の精度管理
 低線量 CT による検診
 低線量 CT 検診のリスク
 市民の検診に対する意識

がん検診の動向

江口 本日はお集まりいただき、どうもありがとうございます。肺癌検診をめぐる色々な現状と課題、それから今後の展開といったテーマをもとに、それぞれ専門の先生方にお越しいただきました。

がん対策基本法が成立し、現在、都道府県のがん対策推進計画はまともにつつあります。このなかにもがん検診の受診率向上について触れられています。

各都道府県の取り組みについては今後明らかになるわけですが、この時期に肺癌検診についてもう一度考えてみるのは、非常に有意義なことだと思います。

がん検診全般にわたり、必ずしもよい話題ばかりではなく、世間への影響も大きいわけですが、今回の厚生労働省研究班ガイドライン等について、佐川先生に少しご説明を

Round table talk : Pro and con : screening for lung cancer in Japan

- 1) 帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科, 帝京がんセンター
Kenji Eguchi
Department of Internal Medicine and Medical Oncology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, Japan
- 2) 金沢医科大学医学部呼吸器外科
Motoyasu Sagawa
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University, Ishikawa 920-0293, Japan
- 3) 千葉大学総合安全衛生管理機構
Keiichi Nagao
Safty and Health Organization, Chiba University, Chiba 263-8522, Japan
- 4) 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学
Eiji Yano
Department of Hygiene and Public Health, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, Japan

2008年2月1日開催

いただきます。

佐川 厚生省の班研究として、以前は国立がんセンターの祖父江孝先生、現在は濱島ちさと先生が班長となって祖父江班、濱島班という形で有効性評価に基づくがん検診のガイドラインを、年に1回程度のペースで臓器ごとに作ってきました。

いままで久道班等でされていたことをより systematic に、死亡率減少効果を主として、方法論を明らかにしながら論文を集めて解析をしたという、いわゆるガイドラインのスタンダードな手法に基づいて作成しています。

肺がんについては2006年に検討が行われましたが、日本における現行の胸部X線と細胞診の方法はとりあえず効果があると考えられるので、推奨するという形になっています。CT検診については効果の有無が不明ということで、住民検診としては現在推奨できる状態ではないという結論になっています。

一般の人との意識が少々ずれてはいるのですが、これが肺がん検診のガイドラインの概要です。

江口 がん検診を報告された証拠に基づいて評価するのは非常に大事なことだと思います。一方、検診現場のスタッフ、医師・事務・保健師などの人たちの間では、いままでやれやれムードでできたのが、ここにいたって急に「あまり意味がないのではないか」といわれて当惑されていることも聞いています。

矢野 先生、公衆衛生学の立場からこのような検討方法について、何か問題点のようなものはありますか。

矢野 私も厚生省のガイドラインを拝見したところ、多くの論文を集めて大変丁寧に検討されていて、立派なお仕事だと思いました。

そこで公衆衛生学のなかでも産業保健学を専門にしている立場からのコメントとなりますが、例えば胸部X線検査がどこで行われているのかという点、圧倒的多数が事業所の健康診断(健診)で行われているわけです。

この事業所の健診のスタートは結核検診だったわけですが、結核が減っていくなかで、肺がんにも役に立つのではないかということがいわれています。事業所の健診といたしますと、日本全国の勤労者6,600万人、そのうち自営業者や事業主は別にしても、5,000万人ぐらいが法律で年1回職場のX線検査を受けることが義務づけられています。

もともとの目的であった結核については、結核予防法(現在は感染症法)の時代に住民検診としての胸部X線検査は廃止され、事業所のほうはまだ廃止されていません。とりあえず労働者であれば、必ず年1回受けなければならない。受けさせないと事業主は50万円の罰金を払わなければならない。労働者側には罰金はありませんが、健診を拒



江口 研二先生

否したことで解雇された例があるなど、強制的な体系に則ってこの検診は行われています。

私自身の現場の経験で申しますと、実は多国籍な事業所の健康管理にかかわっていますので、毎年大変苦勞しますが、特に欧米の人たちから「なぜX線検査を強制するのか」といわれることです。「本当は私も疑問をもっているが、これは日本の法律だから、日本で働く以上仕方がない」と、毎年のように押し問答があります。

逆に、日本人を海外の事業所に派遣したときに、在外勤務でも国内と同様に健康管理をしようということで、日本の法律に基づく検査項目を英文化して「この検査をやってください」と、現地の医師に頼んでいました。すると血液検査や尿検査は「日本の法律にあるなら仕方がない」と了承してくれるのですが、X線に関しては、英国の例ですが、「英国では異常のない人に放射線を当てることは法律で禁止されているから、日本の法律がどうかは知らないが、検査はできない」と拒否されました。

考えてみますと、日本では現在も強制的にX線検査を毎年1回受けなければ罰則や解雇が伴うということは大きな問題であり、ガイドラインのなかでも、そのあたりの視点はあまり入っていないのではないかと感じました。

長尾 いまの問題に関連して、先程佐川先生がお話になったガイドラインでは、40歳以上の方を対象としたX線検査による肺がん検診については延命に関するエビデンスがきちんとありますので、労働安全衛生法のなかでも、40歳以上であればX線を撮ることは意義があると思っています。

佐川 ガイドライン作成の際に、職場検診の問題をどう扱うのかについてはかなり問題になりました。それはなぜかという点、例えば大腸がん検診は便を採って潜血をみるだ



佐川 元保先生

けですからどこでやっても一緒なのですが、肺癌検診の場合は、(ガイドラインにも書いてありますが)二重読影や比較読影をしない検診は肺癌検診としての精度が保たれているとはいえませんので、本来は肺癌検診とはいえないものです。

ところが、職場検診で行われている胸部 X 線検査は二重読影や比較読影が行われていないことが多く、ガイドラインの検討のときにこの問題が浮上した際、どう扱うべきかという部分に完全な形で踏み込んで整理をするということではできなかったのです。それは事実だと思います。

長尾 労働安全衛生法とどのように整合していくかについては、工藤翔二先生(日本医科大学)が班長をされた 2007 年の厚生省検討会議で問題になったはずですが、一応 40 歳以上は肺癌検診にもなるから、続けるという暫定的な結論になったようです。

佐川 そのような議論があったことは伺っています。

江口 いきなりホットな話題がダウンと出ましたが、これを期待していました(笑)。

矢野先生のご意見も非常に具体的で、日本の置かれた立場を象徴しているような問題であると思います。

無症状の人に X 線撮影をする肺癌検診は、ATS(米国胸部疾患学会)のガイドラインのように国際的には全く推奨されていません。

「やって意義がある」としているのは日本だけです。その根拠として、先程長尾先生の言及された厚生省研究班による症例対照研究の結論があります。しかし、国際的な認識のずれは存在しています。

ですから、一層正確な評価に基づいた効果のある方法で肺癌検診を行うことが至上命令です。結論が最初に出たような話ですが(笑)。

二重読影や比較読影などについては、矢野先生が的確なご指摘をされたと思います。また、職場検診、住民検診等検診の種類によっても取り組み方や考え方が違って来るとも、整理して認識しておく問題です。

肺癌検診の方法論

江口 次に方法論ですが、まず現行の胸部 X 線検査による方法について、佐川先生、いかがですか。

佐川 間接や直接などで撮影している X 線検査の方法については現在デジタル化などといった形が動きはじめていますが、基本的には昔から行われている方法です。

撮影の技術そのものについては日本は恐らく世界で一番高いのではないかと思います。間接という技術は他の国にはあまりありませんので、日本の写真をみて驚かれるということも、伝聞でしか聞いています。

では問題がどこにあるのかといいますと、例えば先程申し上げました二重読影や比較読影がきちんとなされているのかどうかといった問題が、まず第 1 にあります。

これは実際精度管理などにかかわってきますので、後ほどお話ができるかと思いますが、結局住民検診と市町村検診団体との業務委託関係が、これまで必ずしも明確ではなかった。善意や好意、やる気などといったレベルで実際がなばっていたわけなのですが、それが昨今の市町村財政の悪化や市町村合併などといったことで見直しがあり、委託料が最も安く、質の悪い検診機関になって、住民のほうは高い負担額を払うというような形に、どうしてもなりつつあるということが、問題だと思います。

もう 1 つは、先程矢野先生がいわれたように、職場検診における X 線は、実際今回のガイドラインなどでも大きく踏み込んだ形にはなっていないのですが、精度としても必ずしもよくないということがいわれています。精検受診率は住民検診よりもガタッと落ちています。

先程罰則の話が出ましたが、精検を受診させなくても罰則はないのです。要するに、職場の係の人がやる気があれば一生懸命やるのですが、やる気がない場合、特に専任の人間がいなかったりした場合には、紙 1 枚渡して「病院に行ったら」というレベルにしかならないということで、その部分が検診としてはまったく問題だということがあります。

喀痰検査についてはさらに問題が多くて、まず高喫煙者でなければ受けても仕方がないわけですが、そこがあまり徹底されていない部分もあって、誰でも受けさせるところや逆に高危険者は受けないところもある。なぜ受けなかないかというと、地域により異なりますが 1,000 円程度の個人負

担が発生するからです。「たばこを吸っている」というと勧められるから「吸っていない」という。「前の年に調べてみると「吸っている」といっていただけじゃないか」ということなのですが、そんなことが現実にあつて、喫煙者の半分も受けていないのではないかと問題が、まずあります。それから、X線は専門家であればある程度のところまで、ラーニングカーブがあるにせよ習得できるのですが、細胞診は人によって診断にかなり差が出てしまう面があり、細胞診を読むことの精度を揃えることが、全国的にみてもいまもってまだできていません。

これについては日本肺癌学会や日本臨床細胞学会の委員会でも問題として取り上げられていますが、できていないどころか、逆に専門家が減りつつある状況で、非常に難しくなっています。細胞診については、そういったことが大きな問題になっています。

江口 確かに日本の検診によるX線撮影技術は、結核検診のときから諸先輩の御努力で高いレベルに達していると思います。最近のデジタルラジオグラフィなどデジタル化技術を利用して、ハード面の技術は著しく進んでいます。しかし、読影診断に関しては、地域差・グループ間差の著しい体制であるということはいえます。

喀痰細胞診の問題については、中心型肺がんは罹患数が減っていますので、喀痰細胞診で発見される肺がんは、全国的にみてもやはり減ってきていると思います。

佐川 2007年の日本臨床細胞学会でも、何となく減っているというムードはあるのですが、本当に減っているのかということで議論がありました。

その時の議論によれば、東京のある有名大学では変化はなかったそうです。しかし「減っている」という施設も確かにあります。腺癌が増えていますのでもちろん相対的には減っていますが、絶対数としてはそう変わっていないのかもしれない。ただし、すべての情報がきちんと集約されていない状況ですので、まず全国集計をして確認をしようではないかという話になっています。

江口 地域がん登録のような制度がしっかりあればよいのですが、現状ではなかなか難しい、また肺がんの問題になる肺門型か肺野型ということも登録項目にはないのです。いまのような議論がなかなか決着がつかないのです。

肺癌登録の全国集計を息長く行なわなければいけません。

長尾 2007年だったでしょうか、鈴木班の宮城県立がんセンターの佐藤雅美先生が、X線検診への喀痰細胞診の上乗せ効果に関するデータを出してくださいました。

そのデータによると、上乗せ効果は死亡時75歳以下で、扁平上皮癌であれば死亡を15%減らすということでしたね。

佐川 もちろん有意差はないのですが、もう少しオッズ比が下がれば有意差が出る可能性もあったのです。

長尾 地域がん登録制度を整備して、データを出していったらよいのではないのでしょうか。

佐川 いまのところ数が本当に減っているのかどうかということ、きちんとおさえることすらできていない状況なので、とりえず一歩一歩ということでしょうね。

長尾 もう1つ戻って、先程のX線の一番の問題は、肺癌検診が1987年に老人保健法に組み込まれて順調にいったのが、1999年だったでしょうか、一般財源に変わってしまったね。あのインフラの変化による影響が一番大きかったのではないかと思います。

佐川 結局、一般財源化になったときに、現場で働いている人間は「これは大変なことになるな。絶対に安かろう悪かろうになるに違いない」と思っていたら、意外とならなかったのです。

それで少しホッとしていたら、その後平成の大合併が起こってそこでドーンと来たと。合併時に合わせて、結局そこまでたまりにたまっていた、ポディブローのように効いていたものが「もう耐えられない。楽なところに行ってしまう」ということで、大合併のときに低額な検診機関で、となってしまったのです。二重読影や比較読影はどうしてもお金がかかるわけです。かからないためには、かからないのやり方しかできないわけで、いままで結構がんばってやっていた地域の検診機関が、某県あたりだと大都市に近いので、大都市から来て「半額で受注します」と、市町村にいうわけです。

長尾 入札制度がはじまった時点では、やはりまたかという感じでした。

佐川 半額といわれたら、耐えられないですよ。

矢野 それに特定健康審査・保健指導がさらに追い打ちをかけることになるかもしれませんね。かなりの金額を負担をしなければいけないですからね。

佐川 そうですね。

検診の精度管理

江口 肺癌検診には逆風ですね。「安かろう悪かろう検診」については、厚生省研究班で、検診の精度管理基準を議論されているそうですね。

佐川 先程少し申しましたが、いままで熱意とかやる気とか、それまでの関係性ということで続けていたわけですが、そういうものは癒着や談合といったものと分けにくいのです。市町村が入札して、AがBより安ければ、Aをとらざるを得ない。しかし、Bのほうがきちんと検診業務



長尾 啓一先生

をしている。そのきちんとしているということを数字にしないとだめだということにどうしてもなってきたので、そこを明らかにしようというのが、いま厚労省の斎藤班でされていることです。

具体的には、まず標準的な仕様書の体制を作ることと、例えば二重読影をする、比較読影をする。あるいは、インフォームドコンセント、つまり不利益があるということをきちんと説明する、そういった項目をすべて仕様書の中に組み入れて「これが標準的な仕様書です」という「標準的仕様書案」というものを作成しました。

その仕様書案はつい先だってがん検診の検討会を通りましたので、近々厚労省から通達があると思うのですが、「一応これに基づいて行えば最低限はクリアする」というものを作りましたので、恐らく流れとしてはそちらに行くようになって、いままで二重読影をしてこなかったところははじめるようになります。そうすると金がかかります。それは当然です。私はそれでよいと思います。

二重読影をしなければ精度を保てないということが分っていますので最低限のラインをとりあえず定めたと。いままでは最低限のラインがなくとも、一応ある程度の質は保たれていた形になっていたところが多かったのですが、最近は最低限を決めないとどんどん不良で安いほうへ行ってしまいますので、そこをおさえたいということです。しかし、あくまで営利企業ですので、最低限ギリギリのところで揃ってしまうのは間違いのないと思います。

本当は精度が高ければそれだけよいことがあるような、そういう仕組みを作らなければいけないと思っているのですが、いまのところようやく最低限を決めたということです。それでもかなりの効果はあると思います。

長尾 立入検査ができる権限はあるのですか。

佐川 立入検査については書いてありません。ただし、これからは二重読影と書いてあるものに対して検診機関が「やります」といっておいてやらなければ、損害賠償が発生するような形になりますので、恐らくかなりのしぼりになると思います。まあ、昨今の食品の状況を見ると、それではだめじゃないかという話もあります(笑)。

矢野 精度管理の範囲のことだと思うのですが、そもそも肺癌検診の感度などはいかかなものなののでしょうか。

佐川 一応測定はされてはいますが、感度は低いもので65ぐらいで、高いものでは75ぐらいです。

矢野 それはどのような状況で得た値でしょうか。先程長尾先生が話された厚労省の検討会で、実際に健診を行っている全国労働衛生団体連合会(全衛連)から、約3万人の現場のデータが出てきました。

そのデータによると、3万人に対して(バラツキはありますが)異常所見が少なくとも400~500人、そのうち肺がんが見つかるのはたかだか4~5人です。そういうことでいえば適中度(異常所見のうち実際に肺がんである割合)は非常に低いのではないのでしょうか。

感度に関しましては、同じデータ内に間接撮影と直接撮影、2つの集団がありますが、年齢調整をして比べてみますと、間接のほうでは1人しかみつからない。直接のほうで5人みついているものですから、もし同等の集団であったとするならば、4人ほど見落としていることになりそうです。

そうしますと、感度といっても20%、適中度が1%そこから、普通のスクリーニングの効果評価でいうと、とてつもなく悪いスクリーニング検査になってしまいます。

対象集団にもよりますが、確かに精度管理の二重読影云々といったこともありますが、現場で実際に行っている国内最大の団体である全衛連が検討会に「これはやる意義がある」証拠として提出したデータです。その数字だったということです。これは少し深刻かなと感じるわけです。

もう1点。そのように適中度が非常に低いということは、逆にいうと偽陽性が多いということですね。100人を精検に送ったとして、異常があるから精密検査を受けなさいといっているのはもちろん大問題ですが、きちんと受けていただいた方のうち99人が実は精検が必要なかったということになります。しかし、臨床の先生方はX線に異常があるといわれた患者さんが受診されたら、いまの時代ですとCT検査をしなければ、ということになるのではないかと思います。

佐川先生の作られたガイドラインで、検診の不利益について書かれていますが、偽陽性の人がCT検査など放射線を浴びることによる不利益のことは触れられていらっ

しゃらない。単純に計算しますと、確かに最初のスクリーニングのときの間接なり直接撮影の被曝量は非常に少ないので、それによる癌の発生はおいておくとしても、精密検査で受けるCTについては、これは間違いなく発癌の危険性についての議論のレベルだと思うのです。

そういった危険性がこの検診の結果生み出されている。「精密検査を受けなさい」といわれて行かないのも問題ですし、行くのも問題という状況にあるかと思うのです。そうすると、そもそも検査を受けることがよいことなのかという話になると検討会で話しました。

佐川 まず第1に、そもそも検診自体に害は必ずあります。益があるのかというところが、先生が「少し問題があるのではないかと」思われているのではないかと感じます。一番の益として、とりあえずケースコントロールスタディの結果、日本における肺がん検診は死亡を減らせていると考えているのが私の立場だということをまずご理解いただきたいと思います。

癌の発見が検診に見合うかどうかということになってくると思うのですが、例えばいま要精検率が2%ぐらい、先生のお考えになっているのは、恐らくやや若年者の集団だと思いますので低いと思います。ですから、発見率もそれに応じてさらに低くなっているという状況だと感じます。

感度や特異度のお話でいきますと、先程申し上げたデータは、一応現在論文化されているものとして私のものが1つ、祖父江先生のもので1つ、あともう1つぐらいあったと思うのですが、それがだいたいそのぐらいだということですね。

矢野 それはどういう状況で、ですか。

佐川 住民検診です。要するに癌登録とリンクさせて、久道の定義やMurakamiの定義を用いて、次の年までに発見されたり、あるいは亡くなったケースを全部おさえたうえで何万人規模で確認して行ったものかいわゆるフォローアップによる感度特異度で、現在スタンダードとされている方法です。それ以外のものは、ガイドラインでは方法論的に全然だめだということで見捨てましたので…。

ただ「そういうところは特別なのではないかと」いわれれば、それはそういうことができるという集団ですから、それなりの精度は保たれているところが多いわけですね。宮城県などがそうなのですが、一方、別の地域などは、一部の研究者はがんばっているけれどもそうではない人も沢山いるというような所ですので、様々なデータが全国とかけ離れて著しくよいというわけではないと思います。

矢野 少し細かいことになるのですが、先生のデータでは、検診でだいたい2%ぐらいが異常だった、つまり100人に2人ということで、そのうち肺がんの人は、

佐川 だいたい10万人単位で40~60人というところでしょうか。

矢野 それでいくと、10万人のスクリーニング陽性が2%で2千人。そのうち40~60人が肺がんだとするとスクリーニング陽性かつ「病気あり」というのは2~3%。となると、やはり適中度は非常に小さいですね。

佐川 たいかいかん検診はみんなそうですね。

矢野 佐川先生がおっしゃる、感度特異度が6割か7割の方も、もう少しご説明下さい。

佐川 例えば10万人のうち全癌が60人いたとします。60人のうち検査でpositiveといわれたのは結局40人だったら、67%になるというだけの話です。ですから、残りの20人は検査ではpositiveといわれなかったと、いわゆる疑陰性になります。

特異度は95~99%ぐらいで非常に高いのです。実際に100人のうち2人が陽性とすれば、98人は陰性といわれているわけです。陰性例に占める真陰性の割合がかなり高い。絶対数としてはある程度あるにせよ、割合としては非常に低いということですね。

矢野 陰性ならまず肺がんは否定できるということですね。

佐川 そうです。

江口 データのなかで職域健診はどのぐらいの割合ですか。

佐川 それはまた少し違うのです。職域の場合は、癌自体の発生分布が少しずれてしまいますので、そこで少し落ちて、いまお話ししているデータよりは全体の感度特異度が少し歪むはずなのです。

長尾 職域では、一応60歳という上限がありますからね。

江口 恐らく若年者にシフトしているのですね。20歳台の人も沢山入っていますから。サンプリングバイアスによる数字の違いもあり得ます。

佐川 そのあたりを評価するためには、やはりがん登録がないと、どうしようもないですね。ですから、そういった点では全国的ながん登録の整備、宣伝ではありませんが、がん対策においてはそれは目と耳になるだろうと。目と耳をふさいでどうやって仕事をしろということはあると思います。

低線量CTによる検診

江口 方法論のところに戻りますが、10年前から低線量CT検診が行われています。これについてはまだ研究中という位置づけでよいと思うのですが、長尾先生から簡



矢野 栄二先生

単にコメントをいただきたい。

長尾 低線量 X 線 CT が出てから 15 年になります。一番インパクトを与えたのは、いわゆる車載型、車に CT を乗せてがん検診が行われたことです。長野の曾根修輔先生たちのグループがなかり、その成績が『Lancet』に掲載されました。あのかきの初回の発見率が 10 万対比で 480 だったのでしょうか、非常に高率に発見し、またそのうちの I 期の占める割合が非常に多かったといったデータが公表されたので、世界的にも注目されたわけです。さらに時を経ずして、東京から「肺がんをなくす会」での施設設置型低線量 CT による肺癌検診の成績も公表されました。

これらがきっかけとなり、日本では施設設置型や車載型の検診が普及していき、同時に米国も追随し、さらにヨーロッパにも波及したという状況でした。米国は臨床試験が非常に速いものですから、Henschke らが発表した最初のデータは、発見率が 10 万対比で 2,000 を超えていたと思います。米国の検診対象はハイリスク群だったとはいえ日本の 10 万対 400 台に比べ、米国ではその 5 倍ぐらいという非常に高い発見率でした。それで日本も刺激されて、さらに普及していきました。

やがて一定範囲に普及した時期に、肺がんによる死亡を減らす効果があるのかどうかを問われてハタと困ったということで、8 年くらい前から鈴木隆一郎先生が班長になられてコホート研究がはじめられました。

現在のところ死亡率減少に関しては、「女性だと少し効果があるかもしれない」という程度で、男性では有意差がないという状況です。今回の肺癌検診のガイドラインではエビデンスがない、つまり Insufficient 判定 (I 判定) ということだったので誤解を生み、まったく無効であったと世間が捉えがらとなり、一時本当に混乱がありました。最近

では、佐川先生たちの努力で説明が行き渡り、任意型検診であれば不利益を説明したうえで積極的に実施してよいということになりました。

佐川 少しニュアンスが違いますが、任意型検診であれば、手続き上きちんとした不利益を含む説明をして同意をとれば、受けてもよいのではないかと。どんでんやれとは一言もいっていません。任意型ですので人間ドック等で、つまり自分でお金を払って受けるほうです。

長尾 一方の対策型検診、つまり施策として行うには「死亡率減少効果の証拠が不十分である。よって推奨しない」ということになったわけです。

最近、米国の I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Project) の非常によいデータが出たのですが、それに対しても様々な評価があって、やはり CT 検診はコントロールシャールになっているわけです。

ただし、CT 検診が普及しつつある段階で、従来型の検診で何が問題だったのか、そこをところを学習し根拠をもって CT 検診の普及を図ろうとなったわけです。従来型検診では先程お話をしたように精度管理が十分ではなかった、「安かろう悪かろう検診」という表現もありましたが、質の担保ができていなかったのではないかとという問題が浮き出てきます。ですから、CT 検診に関しては今後何らかの形で質の担保をしていこう。さもないと従来型肺癌検診での効果証明に苦しんだときの二の舞になってしまう。したがって CT 検診に関しては精度管理の充実や、今後何らかの資格認定も考えていく必要があるのではないかと考えています。

江口 全国的に集積される多数のデータでなくては、ものかいいないということですね。

長尾 それについては、先程のがん登録がうまくいけば光がみえてくるのではないのでしょうか？

低線量 CT 検診のリスク

江口 被曝について矢野先生からコメントされましたが、胸部写真に比べて低線量 CT は 10 倍ぐらゐの被曝ですね。普通の診断線量 CT では低線量 CT のまた 10 倍ぐらゐになります。低線量 CT でみつかるといふ山の陰影について、その影 1 つ 1 つを追跡しなければいけない。そこで必ず通常診断用 CT で追跡するというになると、かなり膨大な被曝量になる可能性がありますね。

長尾 1 回の低線量 CT で計算して risk benefit を検討された放医研の西澤かな枝先生のデータによると、結論として男性だったら 40 歳以上、女性だったら 50 歳以上を対象にすれば risk を benefit が上回るそうです。ただい

まのお話のように、検診で異常を指摘され、またCTで経過を追ったらどうなるのかというデータはないのです。

もう1点、日本人は脳ドッグや胃癌検診も含めて様々な検診を受けているわけです。その他にお腹の脂肪測定のためのCT検診などもあるぐらいですから、すべてを積算すると、確かに少し不安はあります。

江口 最近の『New England Journal of Medicine』に、また日本のCT検査件数について欧米に比べダントツに多く、被曝による発癌リスクは3%ぐらいと推定されるというような報告がありました。

長尾 検査件数もそうですが、人口当たりのCT機器の台数も日本は断然多いです。

江口 そうですね。CT普及率は世界で一番高いですね。X線被曝については検診の場合でもどうしても受診者の方に注意を促さないといけませんし、医療スタッフは異常影の追跡検査に関しても被曝低減を心掛けなければいけないということですね。

矢野 利益の議論のときに、最近、臨床疫学やEBMでいわれているnumber needed to treat (NNT)も考えていただきたいと思います。1人が治療で利益を得る除で、結果として無駄な検査や治療を何人が受けなければならぬか。そのレベルまでの検討は症例対照研究ではできませんが、今後必要です。

観察数を非常に多くすれば検査が統計的に有意に有効となるかもしれませんが、個人々人にとって結果として、まったく無駄だったとか、やらなくてもよかったということがあっても、統計的な有意性のなかにその部分は反映されないのです。

そうしますと、害の有無についてまだ不確かなところがあり、I判定であるというなかで統計的に有意だったからということで、強制までしてよいのか。無駄だった人まで含めたNNTの議論が今後必要になってくるのではないかと私は思います。

佐川 ガイドラインのなかには、CT検診における過剰な検査、いわゆる良性に関して検査を行ったものを取りあえず「過剰」といったとして、「過剰な検査」あるいは「過剰な手術」と報告されている数値もあったので、それを表にしてまとめています。

それほど高くはないのですが、では低いかというとそうでもない。ですから、やはりそれなりの不利益がくっついていることは間違いないだろうと思います。

CTについて、これまでの肺癌検診の流れから学ぶこととして、先程長尾先生がおっしゃった精度管理の問題がありますね。

精度管理は実は従来型のものはある程度それなりにでき

ていたのです。ただし、やっている所はきちんとやっていたのですが、そうではない所はめちやくちやだめというようなバラツキがあって、例えばまったく専門家ではない人が突然X線を読み出すということも、検診では普通にされるような所もあったわけです。

良識的な所は良好にできていたのですが、全国的に揃わなかったという点では精度管理が悪かったといえると思います。最近ではむしろそこがガタガタになってきてしまったので、それを最初から最低限揃えようということがCT検診では1つあると思うのです。

もう1つの学ぶべき点は、やはり有効性評価についてです。肺癌検診は2回ひどい目にあっているのです。老健法に入る入らないというときに1回、Mayo Lung Projectの結果が出て「negativeだ」ということで、もうだめだというところまでいったわけです。

そこで祖父江先生のケースコントロールが出て、有意差はなかったけれども少しよさそうだということで、何となく少しホッと一息ついて、そのあと今度一般財源化直前の1997年頃、「もう一般財源化になるし」みたいな形で、そのときもう1回逆風が吹き荒れて「しても仕方がないのでは」という報道もなされました。その時期藤村班の研究が4つ続けざまに出て、「日本ではきちんとしているところのくらいになるのでは」という話になったので良かったのですが、ですから、私たちはこのままだとだめになるかもしれないという状況は、2回経験しているのです。

がん検診のガイドライン作成の際に「有効とはいえないので推奨できない」とされたがん検診の関係者は大変な騒ぎになることが多いのですが、それはいままでそのような経験がないわけだからです。私たちはもう2回もそういう目にあっていて、確かに必死で、研究を実行しないともうつぶれるという感じだったわけですが、そういうことをしたことがないから、単に焦っているだけなのです。

ですから、CT検診は無作為比較試験(RCT)をしなければだめなのです。欧米のRCTの結果については残念ながらいまのところ予断を許さない状況で、だめかもしれない。だからこそ、やはり日本でやるしかないだろうと。

日本でやらない状態で欧米からnegativeな結果が出たら、CT検診はつぶれると思います。ですから、やはりRCTをやるしかない。

長尾 非常に単純に考えると、日本のCT検診で発見される肺がんは間違いなく早期ですね。それでなおかつ単純X線では、症例対照研究で一応死亡率減少効果ありと出ているのです。そう考えたら、三段論法で、比較試験でよい結果が出る。どうでしょうか。

佐川 それは分かりません。分らないからやらなければ