

分摂取を心がけるなどの生活指導も重要である。

■ 口内炎

口内炎による疼痛はQOLを下げ、また経口摂取低下による全身状態悪化へとつながる。5FU系薬剤、ドキシソピシンなどで起こしやすい。予防として、うがいの励行、歯磨きなどの指導を行う。治療としてはトリアムシノロンアセトニド軟膏、疼痛対策もかねてアズレン-リドカイン液を用いる。モルヒネなどのオピオイドが必要となる場合もある。

■ 発熱性好中球減少への対応

好中球が減少した状態での発熱(fibrile neutropenia: FN)は時に致命的となるため、十分な対応が必要であり、一般内科医がこれを診た場合は、一度がん専門医に連絡を取っておく。

感染予防として、患者に白血球数を知らせ、手洗い、うがいの励行、身体の清潔に心がける、人ごみを避け、風邪をひいている人に近づかないなど日常生活の指導を行い注意を促す。

FNの対応については他稿に詳述されているので、参照されたい。ポイントのみ記載すると、外来化学療法は好中球減少期間が比較的短いと予想されるため、明らかな感染症がなければG-CSFの投与を行わず経過をみてよい。発熱をきたした場合は、原因の検索を行いつつ速やかに経験的抗生物質投与を開始する。

抗生物質は、原則として緑膿菌を含むグラム陰性桿菌をカバーする広域抗生物質を十分量投与しなければならない。米国感染症学会のガイドライン³⁾では、低リスク患者に対しては経口

の抗生物質(シプロフロキサシン±アモキシシリン/クラバン酸)で開始してよいが、発熱が続くものや高リスクと考えられる患者(特に咳嗽、咯痰、腹痛、下痢などの臓器症状のある場合、経口摂取困難な患者)には静注の抗生物質(セフェピム、セフトジシム、カルバペネム)を投与することが推奨されている。

■ 緩和ケア

化学療法を施行中の患者のなかには、病初よりがんによる疼痛などさまざまな症状を有するものも多い。また、進行固形癌の多くはいずれ治療の効果がなくなり、終末期のケアが必要となる。近年、抗がん治療中の患者の支持療法、終末期ケア、遺族ケアは広義の緩和医療と位置づけられ、がん患者へ早期からの緩和ケアを提供することが求められている。抗がん薬の副作用対応とともに疼痛緩和、終末期ケアは、一般内科医に強く期待される技術の一つである。

■ おわりに

一般内科医が、がん専門病院で治療中の患者に対応する場合の注意点について概説した。近年がんの化学療法はますます外来中心で行われるようになり、患者の良好なQOLを維持しつつ治療を継続していくためには、在宅での副作用対策が重要である。患者・家族の生活とともにある一般内科医が果たす役割は非常に大きく、基本的な知識をもち、がん専門医・専門病院と緊密な連携をとって診療にあたることが求められる。

文 献

- 1) 向山雄人・他(監修): ASCO公式カリキュラム日本語版 がん症状緩和の実際. ヘスコインターナショナル, 2002
- 2) Kris MG, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology; Update 2006. J Clin Oncol 24: 1-16, 2006
- 3) Hugh WT, et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34: 730-751, 2002

進行・再発大腸癌に 対する最新化学療法

Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer :
Up to date

国立病院機構九州がんセンター
消化管・腫瘍内科 部長

江崎 泰斗

同 消化管・腫瘍内科

政 幸一郎, 有山 寛

Summary

5-FU, CPT-11, L-OHPの3剤をkey drugとして進歩してきた切除不能進行・再発大腸癌の化学療法であるが、すでに欧米では、近年登場したbevacizumabやcetuximab, panitumumabなどの分子標的薬が標準治療として組み入れられている。

わが国でも2007年にbevacizumabが承認され、2008年にcetuximabが承認された。今後大腸癌患者の生存期間延長のためには、患者の状態に合わせてこれら5剤をどのタイミングで併用することが最も効果を期待できるのか、エビデンスをもとに十分考慮して治療戦略を構築していく必要がある。治療効果予測因子としてのK-RASなど分子マーカーの測定も重要な課題と考えられる。

はじめに

近年、切除不能進行・再発大腸癌の化学療法は5-FU, CPT-11, L-OHP 3剤に複数の分子標的薬が加わり、大きく進歩した。海外ではbevacizumab, cetuximab, panitumumabなどの分子標的薬がすでに標準治療に組み込まれ、わが国でも2007年にbevacizumabが承認され、2008年にはcetuximabが使用可能となる予定である。本稿では大腸癌の化学療法の変遷の中で、今後わが国でも標準治療に組み込まれるであろう分子標的薬の位置づけと、その適応や治療スケジュールについて概説する。

切除不能進行・再発大腸癌 標準化学療法の変遷

1. 5-FU

1957年にHeidelbergerらにより5-FUが開発されて以降、大腸癌の化学療法は5-FUを中心とした併用療法として研究が進んだ。1990年代まではこの5-FUを中心とした化学療法によ

- 大腸癌
- 分子標的薬
- bevacizumab
- cetuximab
- K-RAS

Key words

り, best supportive care (BSC) では8ヵ月とされる切除不能進行・再発大腸癌の生存期間が約12ヵ月まで延長することが示された¹⁾。5-FUはleucovorin (LV)との併用療法により5-FU単独療法に比して有意に奏効率と全生存期間の改善をもたらす²⁾。また、5-FUの投与方法には急速静注(bolus)と持続静注(infusional)があるが、bolus 5-FUに比してinfusional 5-FUの方が奏効率、生存期間で優ることがmeta-analysisで示されており³⁾、5-FU/LV併用療法においても同様である。副作用の点では好中球減少などの骨髓抑制がbolus 5-FUで強く、infusional 5-FUではhand foot syndromeが多いという違いがみられる。これら5-FU/LVの各種regimen (bolus 5-FU/LV:RPMI, infusional 5-FU/LV:AIO, LVFU2, sLVFU2)は、その後のCPT-11、L-OHP、分子標的薬との併用療法のプラットフォームとして重要となる。

2. CPT-11(irinotecan)

topoisomerase I 阻害剤であるCPT-11は、肝臓で活性代謝物のSN-38に変換されて効果を発揮する。大腸癌に対しては当初二次治療としての有効性が確立し、その後初回治療として、米国ではbolus 5-FU/LVにCPT-11を併用したIFL療法が⁴⁾、欧州ではinfusional 5-FU/LVにCPT-11を併用したFOLFIRI療法が⁵⁾、それぞれ従来の5-FU/LVとの比較試験において奏効率、無増悪生存期間、全生存期間いずれも優れていることが示された。全生存期間は約15~17ヵ月まで延長し、CPT-11+5-FU/LV療法が標準治療となった。

3. L-OHP(oxaliplatin)

L-OHPは第3世代の白金製剤であるが、大腸癌においてinfusional 5-FU/LVとの併用療法であるFOLFOX療法として開発された。本併用療法の用法・用量は種々あるが、これまで最も広く研究され、かつわが国でも使用可能な投与方法はFOLFOX4とmFOLFOX6である。前述のIFLとFOLFOX4、IROX(CPT-11+L-OHP)を転移性大腸癌に対する初回治療として比較したN9741試験においてFOLFOX4の優越性が示され、逆にIFLは60日以内の死亡が他群より明らかに高く、下痢、脱水、発熱性好中球減少などの有害事象も多く、安全性の面で問題であることが指摘された⁶⁾。さらにFOLFIRIとFOLFOX6をcross overで行うV308試験では、全生存期間はFOLFIRI先行群(21.5ヵ月)とFOLFOX6先行群(20.6ヵ月)で差を認めなかった⁷⁾。これらの試験の結果を総合してFOLFIRI療法あるいはFOLFOX療法が標準治療となり、全生存期間は約20ヵ月となった。初回治療をいずれのregimenとするかは両治療法特有の有害事象(FOLFIRIでは下痢などの消化器症状と脱毛、FOLFOXは末梢神経障害や過敏反応)を考慮して選択される。

分子標的薬

切除不能進行再発大腸癌に対して有効性の確認されている分子標的薬は、bevacizumabやcetuximab、panitumumabなどの分子標的薬である。

1. bevacizumab

bevacizumabは血管内皮細胞増殖

因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体であり、腫瘍血管の退縮、残存血管の正常化、新生血管の抑制などの作用により効果を発揮する。大腸癌に対するbevacizumab単剤での有効性は示されていないが、初回治療として検討されたIFL療法との併用療法により、IFL単独療法と比較して奏効率44.8% vs. 34.8% (p=0.004)、無増悪生存期間10.6ヵ月 vs. 6.2ヵ月 (p<0.001)、全生存期間20.3ヵ月 vs. 15.6ヵ月 (p<0.001)といずれもbevacizumab併用群で有意に優れていた⁸⁾。また、一次治療でのCPT-11治療が不適格と判断された患者に対する5-FU/LV(RPMI法)とbevacizumabの併用療法と5-FU/LV単独療法との第Ⅱ相比較試験(E3200)でも、無増悪生存期間はbevacizumab併用群で有意に優れていた⁹⁾。さらに、CPT-11/5-FU併用療法に抵抗性となった患者に対する二次治療として行われたFOLFOX4+bevacizumab療法とFOLFOX4療法の第Ⅲ相比較試験でも、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間の改善が示され¹⁰⁾、米国では2004年に大腸癌の一次治療、二次治療での5-FUを含むすべてのregimenでbevacizumabの併用が承認された。その後FOLFOX4あるいはXELOX(capecitabine+L-OHP)+bevacizumabの比較試験(NO16966)が行われ、初回治療としてのフッ化ピリミジン+L-OHP regimenへのbevacizumabの上乗せ効果(無増悪生存期間9.4ヵ月 vs. 8.0ヵ月, p=0.0023)が証明されている(図1)¹¹⁾。bevacizumabの三次治療以降での有効性を示した報告はない。

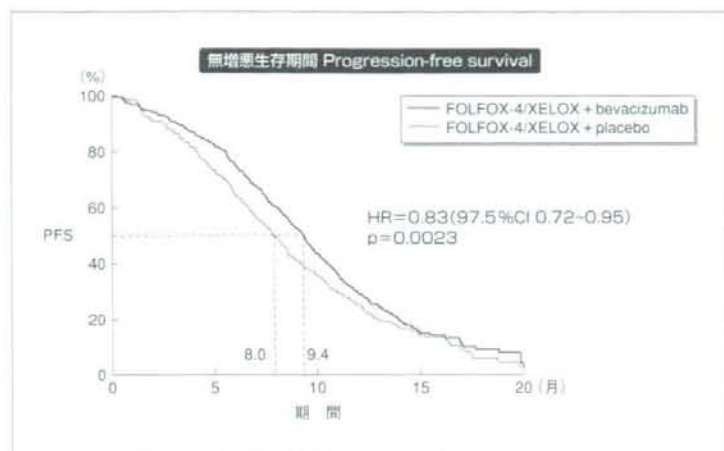


図1 転移性大腸癌初回治療例におけるL-OHP base 併用療法(FOLFOX or XELOX) ± bevacizumabの第Ⅲ相無作為化比較試験

(文献11より引用)

表1 K-RASの状態と転移性大腸癌初回治療例に対するFOLFIRI ± cetuximab 併用療法の効果(CRYSTAL試験)

	ITT		K-RAS wild-type		K-RAS mutant	
	FOLFIRI	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	FOLFIRI + cetuximab
n	599	599	176	172	87	105
RR (%)	39	47	43	59	49	36
p	0.0038		0.0025		0.46	
mPFS	8.0	8.9	8.7	9.9	8.1	7.6
HR	0.85		0.68		1.07	
p	0.048		0.017		0.75	

(文献16より引用)

2. cetuximab

cetuximabは上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)に対するキメラ型モノクローナル抗体である。CPT-11抵抗性となったEGFR陽性大腸癌に対して、CPT-11とcetuximabを併用することにより、cetuximab単独療法群と比較して奏効率22.9% vs. 10.8% (p=0.007)、無増悪生存期間4.1ヵ月 vs. 1.5ヵ月 (p<0.001)といずれも有意に

優れていることが示された(BOND試験)¹²⁾。米国では2004年にCPT-11抵抗性のEGFR陽性大腸癌に対してcetuximabの使用が承認された。その後、FOLFOX後の二次治療としてのCPT-11 ± cetuximabの比較試験(EPIC試験)¹³⁾や、初回治療としてのFOLFIRI ± cetuximabの比較試験(CRYSTAL試験)でも有効性(無増悪生存期間)が示された¹⁴⁾。panitumumabは完全ヒト化された抗EGFRモ

ノクローナル抗体であるが、既治療の大腸癌に対してBSCとの比較で生存期間の改善が示されている¹⁵⁾。抗EGFRモノクローナル抗体に関するtopicsとしてK-RAS変異の有無と有効性との関連についての知見があげられる。2008年ASCO総会において、CRYSTAL試験およびOPUS試験(初回治療としてのFOLFOX ± cetuximab)での解析が報告され、両試験においてcetuximabはK-RASのwild-typeにのみ有効であることが示された(表1)^{16,17)}。

分子標的薬の位置づけ

これまで示したような知見をもとに、現在欧米では全身状態の良好な切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療としてFOLFOX(CapeOX)/FOLFIRI(あるいは5-FU/LV)+bevacizumab療法が推奨されている(図2)¹⁸⁾。二次治療としては一次治療で用いなかったFOLFOX/FOLFIRIやCPT-11単独、FOLFIRI(CPT-11単独)+cetuximab、cetuximabやpanitumumabの単独治療が行われている。二次治療にcetuximabを用いなかった場合は三次治療としてcetuximab ± CPT-11, cetuximab, panitumumabの単独治療などが行われている。

わが国では2005年に大腸癌治療ガイドラインが作成され、FOLFOX4/mFOLFOX6あるいはFOLFIRIが標準治療となった。これに2007年に承認されたbevacizumabが加わり、現在欧米と同様標準治療はFOLFOX/FOLFIRI+bevacizumabに移りつつある(図3)。一次治療で増悪後の二次

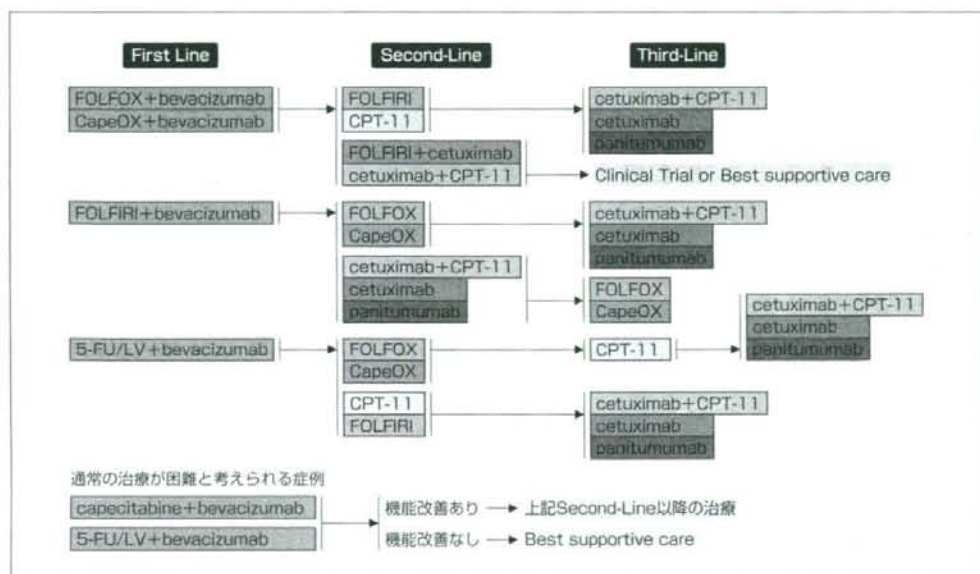


図2 進行・再発大腸癌に対する治療ガイドライン(NCCN)

(文献18より引用)

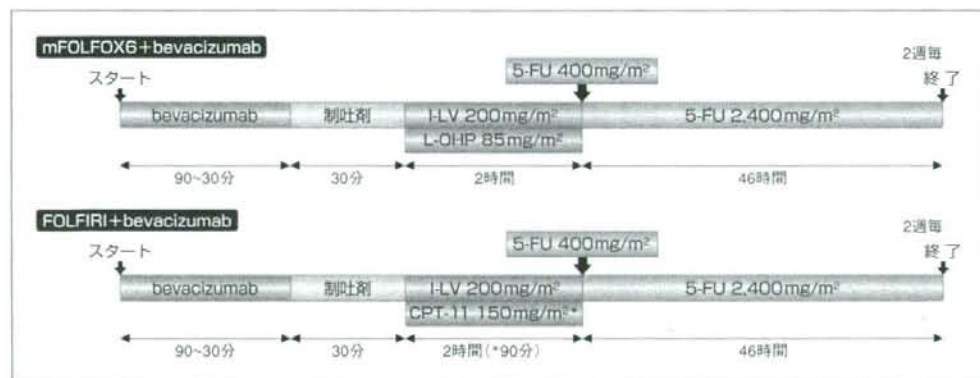


図3 代表的FOLFOX/FOLFIRI+bevacizumabの用法・用量

FOLFOX, FOLFIRIはsimplified de Gramont法(sLVFU2)による5-FU/LV併用療法をプラットフォームとし、それぞれL-OHPとCPT-11を追加したものを記載(わが国での承認用量)。bevacizumabは併用regimenの前中後いずれに投与してもよい(初回90分で投与、2回目以降60分、30分と短縮可)。bevacizumabの承認用量は5mg/kg(一次治療)。

治療でも bevacizumab を継続することの有効性を示す前向き試験の data はまだない。一次治療で bevacizumab を用いなかった場合は二次治療での使用は許容される。高齢者における動脈

血栓症や創傷治療遅延など、bevacizumab 特有の有害事象には十分注意が必要である。

一方2008年秋には cetuximab が承認・発売される予定である。bevacizu-

ma が三次治療以降や単剤投与で有効性が示されていないのに対し、cetuximab は CPT-11 や FOLFOX 不応例に対して、あるいは単独投与でも効果が示されており、欧米同様二次、三次

治療での使用が予想される。またcetuximabはK-RAS mutationのある例には効果が得られないと考えられることから、使用に際しては腫瘍細胞のK-RAS mutationを検索することが求められるようになると思われる。これはcetuximabの効果を予測する分子マーカーとしてのK-RASの有用性を示しており、大腸癌の個別化治療につながる重要な知見である。

おわりに

分子標的薬の開発により、bevacizumabやcetuximabが大腸癌の標準治療に組み込まれようとしている。エビデンスに基づき、どの薬剤をどのタイミングで投与するか、薬剤の効果が予測できる患者であるのかなど、適応をきちんと評価して使用する事が大腸癌患者の生存期間の延長とQOLの改善に寄与するものと考えられる。

References

- 1) Simmonds PC : Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* **321** (7260) : 531-535, 2000
- 2) Thirion P, Michiels S, Pignon JP et al : Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer : an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* **22** (18) : 3766-3775, 2004
- 3) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group in Cancer. *J Clin Oncol* **16** (1) : 301-308, 1998
- 4) Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* **343** (13) : 905-914, 2000
- 5) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al : Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* **355** (9209) : 1041-1047, 2000
- 6) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **22** (1) : 23-30, 2004
- 7) Tournigand C, André T, Achille E et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22** (2) : 229-237, 2004
- 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350** (23) : 2335-2342, 2004
- 9) Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M et al : Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **23** (16) : 3697-3705, 2005
- 10) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* **25** (12) : 1539-1544, 2007
- 11) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26** (12) : 2013-2019, 2008
- 12) Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **351** (4) : 337-345, 2004
- 13) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al : EPIC : phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26** (14) : 2311-2319, 2008
- 14) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al : Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : The CRYSTAL trial. ASCO Annual Meeting (Abstr 4000), 2007
- 15) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al : Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **25** (13) : 1658-1664, 2007
- 16) Van Cutsem E, Lang I, D'haens G et al : KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab : The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting (Abstr 2), 2008
- 17) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al : KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab : The OPUS experience. ASCO Annual Meeting (Abstr 4000), 2008
- 18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf

肺癌低線量 CT 検診

金子昌弘

国立がんセンター中央病院内視鏡部/かねこ・まさひろ

はじめに●

肺癌の予防には禁煙が最も重要であるが、禁煙しても過去の喫煙や受動喫煙の影響もあるので、肺癌患者の増加はしばらく続くと思われる。

肺癌は末期になるまで自覚症状がでにくく、進行癌の治療成績は依然として不良である。したがって、早期に発見し確実な治療を行うことが、肺癌の治療成績向上のためには重要であり、そのために間接 X 線写真と喀痰細胞診による検診が一般的に行われており、最近では X 線写真に代わって CT を導入する施設も増加しつつある。

現在の肺癌検診および低線量 CT による検診の現状と問題点および今後の展望について解説する。

現行の肺癌検診●

国は胃、子宮、肺、乳房、大腸の癌検診を推奨しており、老人保健法の下で、肺癌検診は 1987 年から結核検診で撮影したフィルムを再読影するとともに、喫煙指数が 600 以上および半年以内に血痰を有する受診者には喀痰細胞診を追加することで行われていた。

X 線撮影に関しては、100 mm の間接フィルムと希土類増感紙の使用、高圧撮影、呼吸器専門医を含む複数の医師による二重読影、有所見例の過去画像との比較、喀痰細胞診は 3 日間以上の蓄痰法で行うことなどの規制が加えられていた。

受診者は 1998 年には全国で 700 万人を超え、毎年増加傾向にあった。しかし、1998 年に癌検診が一般財源化するに伴い伸び悩み、2003 年の 780 万人をピークに減少に転じつつある。加えて 2006 年の結核予防法の改正により結核検診の対象者が大幅に絞り込まれたことなどにより、更なる受診者の減少が危惧されている。

現行の肺癌検診の有効性●

一方、肺癌検診の有効性についてはメイヨークリニックで行われた大規模な RCT (無作為化比較対照試験) で両群の肺癌死亡数に差がなかったことから、X 線と細胞診での検診は無効とされているが、対照群も実際にはかなり検診を受けていたことなどから見直しの動きも出ている。

本邦では肺癌による死亡者群と性、年齢、喫煙量をそろえた健康者群の検診受診歴をさかのぼって調査する症例対照研究で有効性が統計学的に証明できた。また、自治体別の検診受診率の高さと肺癌死亡率との逆相関の証明や、検診発見の無治療臨床病期 I 期肺癌例がほぼ 5 年以内に死亡することの証明などから、祖父江班が行った「有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン」において、市町村が行う対策型の検診でも、個人が受診する任意型の検診でも、推奨度は「B:実施することを勧める」と判定されている¹⁾。

低線量 CT 検診の導入と成績●

前述のように現行の検診の効果は証明されたが、その程度は他臓器の癌検診に比べると低く、また今回の症例対照研究は、最も検診に熱心な地区で行われていることを考慮すると、検診の成績をあげ、肺癌死亡率を減少させるためには、全国どこでも高画質の画像が得られ、高精度で診断可能な検査方法の開発が模索されていた。

一方、CT は微小な陰影の検出に優れていたが、当初は撮影時間や被曝の多さ、費用の高さからあくまでも精密検査の機器と考えられていた。しかし、1980 年代の末から CT は急速に進歩し、撮影時間も短縮し、また被曝を下げて異常の検出は可能であることも明らかになり、撮影条件や検出能に関する読影実験が行われるようになった。これらのデータをもとに 1993 年から「東京から肺

- 肺癌検診は100 mmの間接撮影で、二重読影、比較読影が原則。
- 喫煙指数600以上の重喫煙者には喀痰細胞診を追加する。
- 規定の方法を遵守すれば現行の肺癌検診も死亡率減少効果がある。

がんをなくす会」に低線量CTが会員制の検診に世界で初めて導入された²⁾。その後千葉県、長野県³⁾、愛媛県、大阪府などで自治体の検診に導入され、さらに日立では企業の検診にも導入されるようになった⁴⁾。

一方、欧米でもCTの効果は早くから注目されており、本邦と前後してニューヨークのコネル大学でCTでの検診の研究が開始され⁵⁾、その後メイヨークリニックをはじめ大規模な研究的なCT検診が始められている。

代表的な内外の報告をまとめると、肺癌の発見率は通常の検診に比べ数倍から10倍程度の発見率となり、その80%程度がI期であり、その大半が切除可能で、予後もきわめて良好であることも示されているが、対象とする集団が喫煙者のみか否か、単発の検診か繰り返し検診かで成績は大きく異なる。

低線量CT検診の撮影条件は、電流は30～50 mA、1秒間に2 cm前後の移動で、15秒程度の息止めの間に撮影が行われ、被曝量は通常の撮影の1/10程度に抑えられている。画像の再構成と観察は1 cmごとでフィルムによる観察が主であったが、最近ではマルチスライスCTの導入もすすみ、2 mmごとの再構成でモニター診断も行われている。また診断の精度を上げ均一化するために、コンピュータによる診断支援システム(CAD)の開発や、専門の放射線技師によるスクリーニングも検討されている。

低線量CT検診の効果●

CTによる肺癌検診の効果については、まだ始められてから10数年なので、明らかな死亡率減少効果を示す研究は行われていない。したがって前述の祖父江班では「I：対策型の検診への導入は勧められない」と評価されている¹⁾。しかし本

邦においては鈴木、中山による全国的なコホート研究が進められており、正式なデータの公表が待たれている。一方欧米においてはいくつかのRCTがすでにスタートしている。

本邦においてもRCTの実施が検討されたが、莫大な研究費が必要となることから未だに行われていない。一方、日常の臨床の経験から明らかに効果のあると思われる方法に関して、それを行わない群を設置して研究を行うことの倫理的な問題や、実際に人間ドックなどですでにかなり普及してしまった方法に関して、その受診を禁じることは不可能と思われ、本邦での実施はいずれにしてもむずかしいとする意見もある。

欧米のRCTは主に喫煙者を対象にしているのので、CT検診になじまない小細胞肺癌も含まれるために、効果は低く評価される可能性も高い。また非喫煙者も対象に含む場合には、発育の遅い腺癌も含まれるので、その効果が現れるには少なくとも10数年は必要になる。さらに初回の検診では進行癌も含まれるので、これらを排除するためには、一定の間隔で繰り返し検診を行い、肺癌の発見が定常状態に達してからの評価が必要になる。

したがって、今後内外からCT検診の効果に関する研究成果が報告されるが、対象者の特性、検診間隔などにも十分注意して評価する必要がある。単に結果のみが一人歩きをしないように監視する必要がある。

低線量CTの今後●

CTの場合には、肺野や縦隔の異常陰影に加え、肺野のびまん性変化や骨密度、内臓脂肪について画像だけでなく定量的に評価することが可能になる。

これらを実際のデータで示すことにより、生活

- 低線量 CT での肺癌検診では 80% 前後が病期 IA 期で発見される。
- CT 検診はまだ研究段階なので精度管理を確実に行う必要がある。
- CT 検診では肺癌以外にも冠疾患、肺気腫、内臓脂肪も発見できる。

指導、特に禁煙指導の効果は高いと報告されている。喫煙は肺癌のみならず多部位の発癌や COPD や心筋梗塞、脳梗塞など多くの致命的な疾患に関与することが明らかになってきているので、CT 画像を元に禁煙指導を行い喫煙率を下げることは、関連するあらゆる疾患による死亡率を下げることになる。

低線量 CT 検診は、少ないとはいえ、通常の間接撮影の 10 倍程度の被曝量を与えるので、それに見合う効果を得るためには、利用できるデータはすべて利用し、受診者に還元することで、総合的な効果を高める必要があると思われる。

まとめ●

現行の肺癌検診も定められた基準を遵守して行えば一定の効果はあるが、他の癌検診に比べ有効性は低い。

精度向上のために低線量 CT の導入がはかられ、発見率や早期癌の占める率で著明な改善がみられるが、肺癌死亡数を低下させるかどうかの証明はまだされていない。

内外で RCT を含む有効性証明のための研究がスタートしているが、肺癌は喫煙や年齢による罹患率の変動が大きく、発育速度もきわめて多様な

ので、研究結果を評価するためには、その研究対象集団の特性にも十分な注意を払う必要がある。

低線量 CT の画像は肺癌の早期発見のみならず、多種の疾患のハイリスク群の抽出にも有効で、これらを対象にした禁煙指導の効果も大きいとされ、禁煙などの効果も含めた総合的な評価も必要と思われる。

文 献

- 1) 祖父江孝ほか：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班報告書
- 2) Kaneko, M., Eguchi, K., Ohmatsu, H. et al.: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996
- 3) Sone, S., Takashima, S., Li, F. et al.: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998
- 4) Nawa, T., Nakagawa, T., Kusano, S. et al.: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122: 15-20, 2002
- 5) Henschke, C. I., McCauley, D. I., Yankelevitz, D. F. et al.: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354: 99-105, 1999



好評
発売中

臨床に直結する 呼吸器疾患治療のエビデンス

著者●長瀬隆英(東京大学教授)・大石展也(東京大学講師)

▶呼吸器疾患の診療に携わる若手スタッフや一般内科医、研修医を対象に、ベッドサイドでこれから行おうとする治療にどのようなエビデンスがあるか一目でわかる実践書。

B5判・268頁・2色刷／定価6,825円(本体6,500円+税5%) ISBN978-4-8306-1724-9

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

特集

気管食道領域の診断機器の進歩

総 説

診断機器の現状と将来の展望 気道領域

金子昌弘, 土田敬明

国立がんセンター中央病院内視鏡部

要旨 呼吸器は気管から呼吸細気管支に至る管腔臓器の部分と、肺胞を中心にした実質臓器の部分からなっている。

気管から肺門部までの気道の診断は、ほとんどが電子気管支鏡による肉眼的な観察であるが、自家蛍光 (AFI)、狭帯域観察 (NBI) や、超音波 (EBUS) による診断も一部では行われている。将来的には拡大観察や、光コヒーレント断層 (OCT) での観察などにより、内視鏡的に病理学的な診断が行えるようになることが期待されている。

肺門より末梢の気道の診断に以前は気管支造影が用いられていたが、被検者の負担も多く近年は行われていない。代わって高分解能 CT 画像からの気管支の 3 次元再構成や極細径気管支鏡の開発が行われており、今後の普及が期待されている。

末梢肺野病変の画像診断には高分解能 CT や FDG-PET が用いられ、確定診断には経気管支鏡的生検が行われることが多い。生検器具の誘導に一般には X 線透視が行われているが、最近では CT あるいは超音波ガイド下での生検も行われ、診断率の向上に役立っている。将来的には画像診断と内視鏡の誘導技術の更なる融合がはかられ、微小な異常部位からの確に標本の採取が可能なシステムの構築が望まれている。

キーワード：電子気管支鏡, 自家蛍光, 気管支超音波, バーチャル気管支鏡, CT ガイド気管支鏡

I. はじめに

気道領域の中でわれわれが取り扱うのは、気管から肺胞に至る部分で、この部分は気管から呼吸細気管支に至る気道部分と肺胞を中心にした実質臓器の部分からなっており、前者はさらにⅢ次気管支程度までの肺門部分と、それより末梢の末梢気道部分に分けることができる。

一方、診断機器の面から見ると、内腔を直接観察

する内視鏡と、放射線を中心とした画像診断の機器があり、前述の解剖学的な部位によりこれらが使い分けられ、また場合によっては両者が協力して診断が行われている。

本稿では肺がんの診断を中心に、これらの現状と将来の展望について考察する。

II. 肺門部の診断機器

一般にⅡ次気管支の内腔の太さは 5 mm 程度なので、この付近までは通常の軟性気管支鏡による肉眼的な観察や病変部位からの直視下の生検による診断が行われている。

気管支鏡は 1970 年代になり軟性気管支鏡 (気管

別刷請求：〒 104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院内視鏡部
金子昌弘

支ファイバースコープ)が開発され普及することで、観察範囲も飛躍的に広がり、被験者の苦痛も軽減したことにより、全世界的な普及が始まった¹⁾。

当初はグラスファイバーを通じての観察であったが、最近では先端部分に極小の電荷結合素子 (charged coupled device : CCD) のカメラを組み込んだ電子気管支鏡が普及している²⁾。電子気管支鏡の画像はグラスファイバーを介さず直接内腔の所見を画像化しているため肉眼での観察に匹敵あるいはそれ以上の画像を得ることができるが、外部のプロセッサやモニターも大きく病室などで緊急に行うには適していない場合もある。したがってファイバースコープも光源を手元に組み込むことにより、より小型化し吸引機さえあれば病室でもどこでも手軽に使用できるポータブル気管支ファイバースコープ (多目的気管支鏡) も開発されている²⁾。

画像の電子化は肉眼を越えて観察を可能にしており、蛍光観察、狭帯域画像観察、拡大観察などの方法があり一部では普及し始めている。

蛍光観察は、当初は腫瘍内に多く取り込まれるヘマトポルフィリン誘導体の投与後に、一定の波長のレーザー光を照射し腫瘍から発する蛍光を検知する photodynamic diagnosis : PDD 方式であったが、その後正常気管支粘膜からの自家蛍光を観察する auto fluorescence image : AFI 方式に変わってきた。

PDD の場合、あらかじめ投与する光感受性物質により日光過敏症となることや、特殊な波長のレーザー光の発生装置を必要とするために、レーザー治療である photodynamic therapy : PDT の前に病巣の評価を行う以外にはほとんど用いられることはなくなった³⁾。

AFI の場合は光感受性物質を投与する必要もなく、肉眼では発見できない超早期の病変の検出が可能になってきている。当初は特殊な波長のレーザー光の照射が必要であったが、最新の装置では通常の白色光を、フィルターを通すだけで使用できるようになり、小型の装置で手軽に使用できることから、普及が始まっている⁴⁾。Fig. 1 は AFI の SAFE システムで見た気管分岐部の早期がんの所見で、白色光ではわずかな盛り上がりのように見える部分で、正常部分からの緑色の蛍光が消失しているのが観察できる。高度喫煙者で喀痰細胞診陽性、胸部 X 線および CT で所見を認めない場合などで肺門部の病変

を早期に発見するのに有効である。

狭帯域観察 narrow band image : NBI は、狭帯域光学フィルターを用いて、一部の波長の画像のみを取り出して観察する方式であり、これは粘膜下の微細な血管の描出を可能にするために、病変の深達性の変化の診断や質的な診断に有効と考えられている。消化管ではすでに普及しているが、気道の場合は正面視できる部分が少ないことや、軟骨があるために観察できる部分が限られることもあり、まだまだ普及していない⁵⁾。

拡大観察も消化器、特に大腸鏡の分野ではすでにかなり一般的に行われている。気道についても実験的に行っている施設もあるが、これも呼吸性移動のために密着が困難な点や正面視できる部分が限られるなどの問題点もあり、一般的な普及には至っていない。しかし、今後の機器の改良や生体での染色方法の開発などで普及が期待されている^{5,6)}。

一方気管支壁内の構造や壁外の病変の診断には超音波を利用した、endobronchial ultrasonography : EBUS やレーザー光の反射を利用した optical coherent tomography : OCT による観察も可能になってきている。

EBUS はラジアル型とコンベックス型があり、ラジアル型は通常の気管支鏡の鉗子孔からプローブを挿入して検査することができるが、水で満たしたバルーンを気管支壁に密着させる必要があり、一時的に気道を閉塞させなくてはならない問題があり、主に肺門部早期肺がんの気管支壁内への深達度診断に用いられている⁷⁾。Fig. 2 はラジアル型の装置で観察した気管の横断面像で壁の層構造が認められる。

コンベックス型は専用のスコープを使用しなくてはならないが、同時に穿刺細胞診が可能なので気管支壁内に留まらず、気管および気管支壁外のリンパ節の生検も可能になってきた。縦隔内のリンパ節の組織学的な診断には、縦隔鏡や胸腔鏡による生検が気管支鏡または食道鏡を通じての穿刺が行われてきた。前者では大きな組織が採取できるので病理組織学的な検討が可能になるが全身麻酔を必要とし、後者は局所麻酔下に行うことができるが細胞診が中心で、主に X 線透視下に行われてきたが、リンパ節自身を描出することができないという問題があった。

EBUS では針先を確認しながら進めることができ、またリンパ節内や周囲の血管も描出できるの

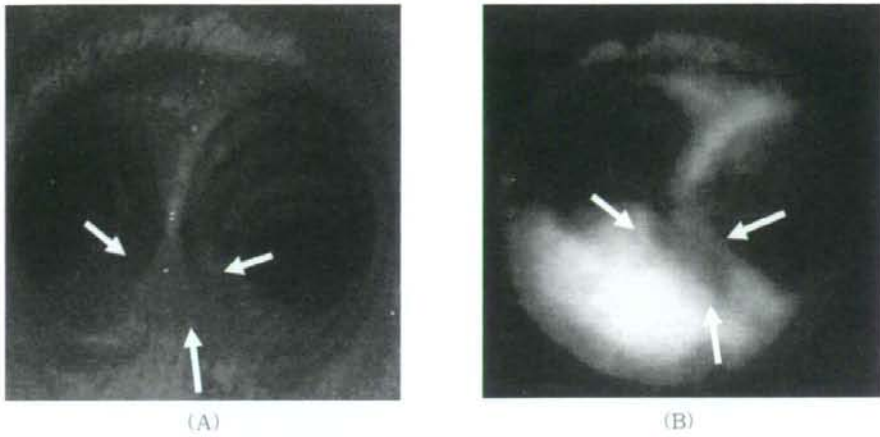


Fig. 1 Early hilar type lung cancer. (A) White light image. (B) Auto fluorescence image : AFI image.

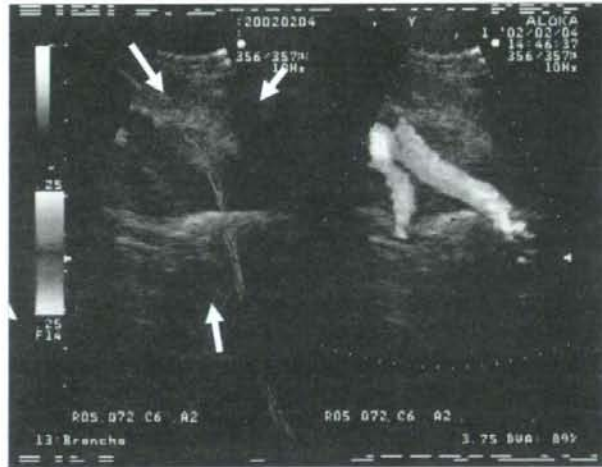


Fig. 3 Endobronchial ultrasonogram : EBUS image of hilar lymph node.

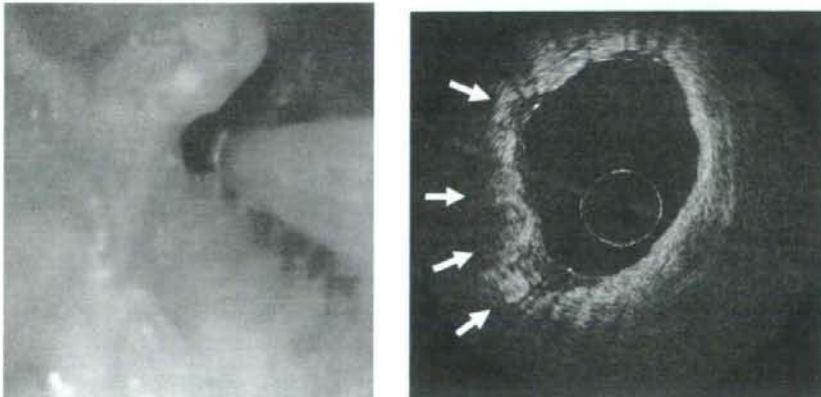


Fig. 4 Optical coherent tomography : OCT image of early hilar type lung cancer.

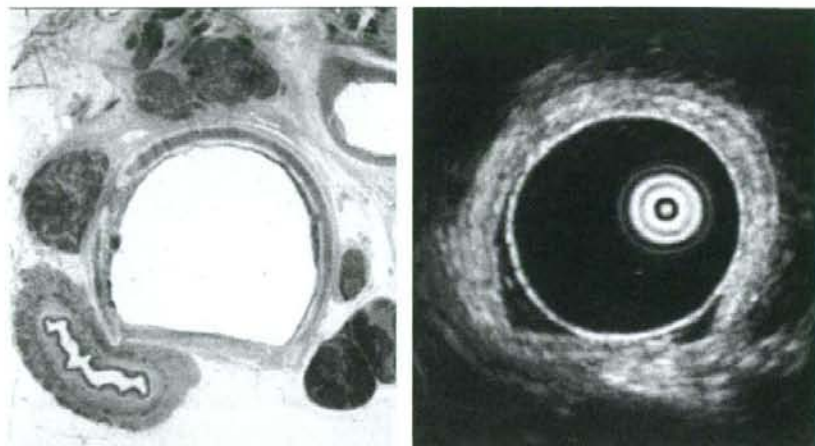


Fig. 2 Endobronchial ultrasonogram : EBUS image of normal trachea.

で、安全で確実な穿刺が可能になり現在急速に広まりつつある⁸⁾。Fig. 3はコンベックス型のEBUSで描出された気管支壁外のリンパ節で、節内の血管も観察可能である。

OCTはラジアル型の超音波の代わりにレーザー光線を用いるもので、超音波のように水の入った袋をふくらませる必要もなく、非接触性に検査でき、超音波より気管支壁内の構造を高解像度に分解して観察することが可能であるが、深達度が低いので気管支壁外の構造までは観察できず使用できる範囲は極めて限定されている。今後AFIとの組み合わせで肺門部早期がんの浸潤範囲の診断に有用になるものと期待されている⁹⁾。Fig. 4はOCTで観察された肺門部早期がんの像で、病変が気管支壁を越えていることが確認できる。

現在気管支内腔の観察方法には各種の方法が開発されそれぞれの利点欠点の分析が行われている。しかしこれらの装置は一般にかなり高価であり、それぞれが大型化している。したがって気管支鏡検査を行う各施設ですべてをそろえることは、物理的にも経済的にも不可能な状態になっている。したがって将来的にはこれらの機能を組み合わせたコンパクトで比較的安価な装置の開発が期待されている。このような装置が普及することで、将来的には疑わしい部分から生検を行わなくても、病変の質的な診断や正確な広がりや深達度の診断が可能になり、最も適切な治療方法が選択できるようになるとと思われる。

III. 末梢気道領域の診断

IV次気管支より末梢の気道の診断に関して、以前はディオノジール等の造影剤を注入しての気管支造影により診断が行われていた。しかしこの検査は被験者の負担が大きいことや、極細径気管支鏡の開発で肉眼で確認できるようになったこと、CTの進歩で気管支内腔の拡張や狭窄の程度も測定できるようになってきたので、現在では全く行われなくなった。

CTでの気道の描出に関して一般的には横断像のみで分析が行われているが、最近のマルチスライスCTの進歩で広範囲に0.5 mm程度の薄切画像が得られるようになり、これらを重ね合わせることで、気管支造影あるいは気管支鏡に類似した画像も作成できるようになり、さらにこの部分の診断精度が高まっている。これらは単に形態的な診断だけではなく、末梢病巣の生検のための地図作りとしても極めて重要な役割を担っている¹⁰⁾。

現在CTによる肺がん検診の普及などで、極めて微小な肺野末梢病変が指摘できるようになっているが、その部分まで的確に気管支鏡の鉗子などを誘導し生検することが困難な場合が少なくない。将来は作成された立体的な地図に基づいて鉗子などの生検器具を自動的に病巣まで誘導するシステムの開発も望まれている¹¹⁾。Fig. 5は高精細CT画像から構成された気管支の3D画像で、IV～V次気管支程度までは全自動的に描出が可能になってきている。

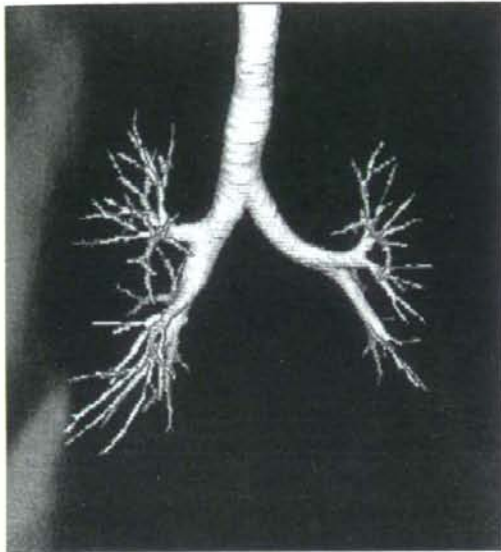


Fig. 5 3D image of bronchus reconstructed from multi-slice CT images.

IV. 肺胞領域の診断

呼吸細気管支から肺胞に至る部分は、ガス交換を行う実質臓器の部分であり、肺の中で最も大きな容積をしめ、多くの疾患が存在する部分でもある。この部分の診断には画像的には単純X線写真や高分解能CTの画像が用いられ、最近ではFDG-PETによる分析も行われ、組織学的な診断には気管支鏡での生検や経皮的な針生検あるいは開胸生検が行われている。

しかし2 cm以下の結節に関して、一般には気管支鏡での生検の正診率は低く、針生検や開胸生検が行われることが多い。しかし前者は気胸の合併率が高く、胸壁への腫瘍の播種や空気塞栓などの致命的な合併症も皆無ではない。後者は悪性であった場合にそのまま根治的な治療に移行できるメリットはあるものの、良性であった場合の侵襲が大きすぎるように思われる。

したがって、前述のように経気道的に的確に生検を行うことのできるシステムの構築が望まれている。鉗子の誘導に以前はX線透視が用いられ、X線で見えない病巣に対してはCTでの誘導も行われているが、X線被曝の問題や長時間CT装置を専有してしまうので一般の施設では行いにくい欠点もあった^{10,11)}。

このような問題の解決のために、近年はラジアル型の超音波のプローブを末梢肺野に挿入し観察する方法も行われている。到達部位に制限はあるものの、確実に先端が病巣内に存在することを証明することができ、ある程度の画像診断も可能であることから今後の進歩が期待されている。またさらに部位を確認後にその部位から確実に標本を採取する方法も開発され、末梢部の病変の経気道的な診断率の向上に貢献している¹²⁾。

V. まとめ

診断の進歩は工学的な技術開発に負うところが大半であり、特に最近の電子工学や放射線機器、超音波機器の進歩はめざましいものがあり、さらにそれらのコンピュータ処理技術や組み合わせにより最新の技術が毎年のように生まれてきている。

このような最新の技術の一つの施設ですべてそろえることはあらゆる意味で困難になってきている。それぞれの施設で工学研究者やメーカーの研究者と協力して新たな装置を開発することが大切であるが、それらの装置の特徴を公開し、地域で共有することによりそれぞれの機能を十分に発揮させることが重要と思われる。

文 献

- 1) Ikeda, S.: Atlas of Flexible Bronchofiberscopy, pp.3-12, Igakushoin, Tokyo, 1974.
- 2) 小林寿光: 機器, 日本呼吸器内視鏡学会編, 気管支鏡 臨床医のためのテクニックと画像診断 第2版, pp.1-15, 医学書院, 東京, 2008.
- 3) 中西京子, 大崎能伸, 栗原真紀・他: 光線力学的治療時の蛍光気管支鏡併用の試み, 気管支学, 27: 576-579, 2005.
- 4) 中村治彦: 蛍光気管支鏡, 日本呼吸器内視鏡学会編, 気管支鏡 臨床医のためのテクニックと画像診断 第2版, pp.94-97, 医学書院, 東京, 2008.
- 5) 渋谷 潔, 藤澤武彦: Narrow Band Imaging (NBI) を組み合わせた拡大気管支ビデオスコープおよび高解像度気管支ビデオスコープによる気管支粘膜微小血管の解析, 気管支学, 28: 37-42, 2006.
- 6) 渋谷 潔, 千代雅子, 中島崇裕・他: 拡大気管支ビデオスコープを用いた squamous dysplasia における angiogenesis 解析, 気管支学, 27: 592-595, 2005.
- 7) Kurimoto, N., Murayama, N., Yoshioka, S., et al.: Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheo-

- bronchial tumor invasion. Chest, 115 : 1500-1506, 1999.
- 8) 安福和弘, 千代雅子, 山田義人・他: 肺門・縦隔病変に対する超音波気管支鏡生検法—コンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下生検法の有用性について—. 気管支学, 27 : 114-120, 2005.
- 9) 長東美貴, 坪井正博, 林 和・他: 気管支切除断端に対する OCT の有用性. 気管支学, 28 : 214, 2006.
- 10) 小林寿光, 土田敬明, 金子昌弘: CT ガイド下気管支鏡による末梢肺野病変の診断. 気管支学, 27 : 302-306, 2005.
- 11) 浅野文祐, 松野祥彦, 竹市直子・他: Virtual Bronchoscopy—極細径気管支鏡ナビゲーションとして. 気管支学, 24 : 433-438, 2002.
- 12) 菊地英毅, 山崎浩一, 朝比奈肇・他: 肺末梢病変に対するガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (EBUS-GS) の応用. 気管支学, 27 : 43-49, 2005.

J. Jpn. Bronchoesophagol. Soc., 59 : 439-444, 2008

Current Situation and Future Prospect of Diagnostic Devices Respiratory Field

Masahiro Kaneko, M.D., and Takaaki Tsuchida, M.D.

Department of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, Tokyo

The respiratory system consists of the hollow organ from the trachea to the respiratory bronchiole and the parenchyma organ including the alveoli.

Generally, the respiratory tract from the trachea to the hilum of the lung can be macroscopically observed by diagnostic imaging with a video bronchoscope. Diagnoses are occasionally made according to auto fluorescence image (AFI), narrow band image (NBI) or endobronchial ultrasonogram (EBUS). We expect that in the future it will be possible to make pathological diagnoses using endoscopic techniques such as magnification observation and optical coherent tomography (OCT).

Bronchography was formerly used to observe the airways below the hilum of the lung. Recently, it is no longer used for this purpose because of considerable burden on the examinee. In place of this technique, three-dimensional reconstruction of the bronchi based on high-resolution CT imaging and ultra-thin bronchoscopy have been developed. Their widespread use are anticipated in the future.

High-resolution CT imaging and fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET) are frequently used for diagnostic imaging of lesions in the peripheral lung field. Trans-bronchial biopsy is commonly adopted to make a definitive diagnosis of such lesions. A fluoroscope is usually used as a guide for the biopsy instrument. Recent introduction of CT and ultrasound guided biopsy has contributed to improvement in diagnostic yield. In the future, hopes focus on further integration of diagnostic imaging with endoscopic guidance technology and establishment of a system enabling adequate sampling from minimal abnormality.

Key words : video flexible bronchoscope, autofluorescence bronchoscopy, endobronchial ultrasonography, virtual bronchoscopy, CT-guided bronchoscopy

巻頭言

がんを見つけないのが理想のがん検診



日本がん検診・診断学会
理事 金子 昌弘
(国立がんセンター中央病院)

2年ほど前になりますが、朝日新聞の「私の視点」の欄に、「がん検診に予防の観点も盛り込め」と題して投稿し、昨年にはそれを更に解説する形で、日本CT検診学会の機関誌に「究極の肺がん検診」と題して拙文を発表しました。

簡単にこれらを要約致しますと、「がん検診は、後遺症の残る治療が行われる第一段階、低侵襲な治療で後遺症無く完治できる第二段階、軽い治療や指導などで発がんを予防できる第三段階へと進歩し、胃がんを例にとると、胃切除は第一段階、内視鏡治療は第二段階、PG法でのハイリスクの拾い上げとピロリ菌の除菌は第三段階になり、肺では未だ大半が第一段階だが、CTの導入で前がん状態の異形腺腫様過形成(AAH)の発見も可能になり、またCT画像を示しての禁煙指導の効果も大きく、禁煙治療が保険適応になったこともあり、第三段階への道が開けてきた。」という内容でした。

消化管の内視鏡治療、子宮頸部の円錐切除、乳房温存治療など多くの検診で第二段階に進みつつあり、子宮頸がんでのビールスの関与の証明や、大腸でもポリープの切除でがん化が予防できるようになりましたし、乳がんや前立腺がんに対しても体内のホルモン環境の調整などで発がんの抑制が可能になるのではないかと、胃がん肺がんをはじめ各分野で第三段階が見えつつあります。

「私の視点」にも書きましたが、検診受診者の伸び悩みの理由の一つに「がんが見つかる手術を受けるのが怖くていやだ」という考えもあるように思われます。インフルエンザの予防注射のように、「検診を受けていればがんに罹らない」という時代が来れば、がん検診の受診者も飛躍的に増加するのでは無いでしょうか。

医療経済的にみても、がん患者そのものを減らす方が早期発見・治療よりメリットは大きいと思われれますので、完成したがんだけを発見するのではなく、ハイリスク症例や前癌状態を抽出し治療することにより、発がんを予防できる検診の確立を目指して、新たな検診技術や治療方法の開発を行うべきと考えます。

また、その場合には検診の効果も死亡数の減少で評価するのではなく、がんそのものの発生の減少で評価する時代が来るかも知れません。

がんの発見率の高さを誇るのではなく、低さを誇るがん検診の時代の来ることを願っております。

BURDEN OF FAMILY CARE-GIVERS AND THE RATIONING IN THE LONG-TERM CARE INSURANCE BENEFITS OF JAPAN

WATARU SUZUKI

*Tokyo Gakugei University
4-1-1 Nukuikitamachi, Koganeisi Tokyo, Japan 184-8501
kqsmr859@ybb.ne.jp*

SEIRITSU OGURA

*Hosei Institute on Aging
Boissonade Tower 16F, 2-17-1 Fujimi
Chiyodaku Tokyo, Japan 102-8160
ogura@ages.i.hosei.ac.jp*

NOBUYUKI IZUMIDA

*National Institute of Population and Social Security Research
Hibiya-Kokusai-Building 6F, 2-2-3 Uchisaiwaicho
Chiyodaku Tokyo, Japan 100-0011
izumida@ipss.go.jp*

Long-Term Care Insurance (LTCI), introduced in Japan in 2000, is rapidly turning into a system of rationed benefits due to financial difficulty. Based on our survey of 2,530 family care-givers and the Zarit Care-Giver Burden Index, we have examined how LTCI is affecting their subjective burden. We have found that, as Kishida and Tanigaki (2004) had shown, (i) insufficient provision of short-term stays, day services and home-helper services, as well as (ii) disruptive or antisocial behaviors of the elderly, increase the care-giver's burden. We then argue that (iii) these results establish the positive contribution of LTCI in the well-being of family care-givers, (iv) short-term stay is the most efficient service, followed by home-helper service, and day service is the least efficient, and we show that (v) J-ZBIC-8 works well enough for many practical purposes.

Keywords: Long-Term Care Insurance; Burden Index of Care-Givers; rationing.

1. Introduction

The Long-Term Care Insurance (LTCI) of Japan was introduced in year 2000. The insurance, in just a few years, has changed dramatically how we take care of the elderly, not only at home, but in long-term care institutions as well. On one hand, coupled with the new competition policy, the insurance has stimulated the output of formal long-term care services, particularly those of at-home care, at spectacular rates. On the other hand, it has improved the efficiency of the long-term care institutions: under the new economic incentives of the insurance, even the mostly public providers of the service started, for the first time, to give priority to individuals with greater care needs, rather than the other way around.

The success of LTCI of the first years, however, almost immediately started to overload its limited fiscal capacities. The benefits were growing too fast for the revenue from premiums to catch up, and municipalities had to inject some of its general tax revenue to make up for the deficits. The waiting lines for institutional cares were getting longer everywhere as the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) kept the lid on their capacities. Under the pressure, many municipalities quietly introduced their own cost control measures,¹ while the MHLW looked the other way, and finally, in the LTCI reform of 2006, the benefits for the elderly with light care needs were limited to preventive cares.

The purpose of this paper is to find out how these changes in LTCI benefits are affecting the well-being of family care-givers. One of the most important reasons why Japan needed LTCI, the government had argued quite convincingly in the early 1990s, was to relieve the excessive burden of the family care-givers. Characterized as “Long-Term Care-Giver’s Hell”, the excessive burden often drove them to abuses of the elderly, and in extreme cases, even to murders or murder-suicides involving both care-givers and the cared elderly. It is therefore surprising, during the six years after the introduction of LTCI, to find only a handful of research on this subject: in economics, a study of Cabinet Office (2002) and two papers by Shimizutani and Noguchi (2004 and 2005), and Sugisawa *et al.* (2005)² in gerontology are notable exceptions.

As the measure of the care-giver’s burden, however, all of these works relied on the total time spent on caring for the elderly. In fact, they have found out that there had been very little change before and after the introduction of LTCI.³ As Kishida and Tanigaki (2004), hereafter KT, have emphasized, in reality, time spent for cares may not be a good proxy of the burden, because (a) the line between the regular housework and the cares is sometimes blurry, and (b) the intensity of care per unit time can vary a lot, from low-intensity care of merely watching or sleeping in the same room, to high-intensity care of nursing or cleaning after the excrement. Furthermore as Tsutsui (2004) has pointed out, (c) self-reported time for cares used in these studies deviates very substantially from the time observed by researchers, and hence may not be reliable.

As a better measure of the burden, KT have proposed to use the Zarit Burden Index of Care-Givers, or ZBIC score, which is computed on the basis of 22 different questions, each of which captures an aspect of the care-giver’s burden. Among the measures of stress or

¹Sugisawa *et al.* (2005) have compared the two surveys, one conducted in 1998 and another in 2002, and found that, while there is a noticeable reduction in the proportion of households in which main family care-givers “provide care everyday, but non-exclusively” from 58.0% to 49.5%, the proportion of family care-givers who “provide care everyday exclusively” has decreased very little, from 25.0% to 24.2%. They have also found that only 6% utilize home-helpers in families that have one or more elderly with light ADL deficiency but medium to serious dementia, and that the rate has actually decreased after the introduction of LTCI.

²In the fields of social welfare and gerontology, in addition to Sugisawa *et al.* (2005), Kuwahara *et al.* (2002) and Washio *et al.* (2003) had tried this approach before. Unfortunately, due to very small sample sizes as well as other technical problems, their reported results are far from conclusive.

³For example, Cabinet Office (2002) has found that, compared with 1999, (1) the proportion of households where the main family care-givers spend more than 8 hours a day has decreased very little, from 21.7% to 20.5%, and (2) the average time spent by the main family care-givers has decreased from 5.4 hours to 5.2 hours in their data.

depression, this index has been the most popular measure to study the family care-giver's burden, and used extensively in fields such as nursing, gerontology, social welfare and geriatric medicine.⁴ Most studies of the last decade have confirmed the ZBIC score as a consistent measure of care-giver's burden. As KT have shown, the ZBIC score can shed light not only on the effects of existing benefits, but also on the effects of the absence of LTCI benefits, which is impossible for time studies: they have found that dementia of the elderly, animosity between the care-givers and the elderly, nighttime care needs, insufficient use of short-term stay and poorly constructed care plans add to the burden of the family care-givers.

In what follows, therefore, we will adopt KT's basic framework to find out how the presence, shortage or absence of LTCI benefits are affecting the well-being of family care-givers. There are some important improvements in our framework: first is the difference in geographical scope. Our samples are national, whereas KT's data are from two rural prefectures in the western part of Japan.⁵ Since LTCI programs are run by municipal governments, this difference can be very important. Second is the difference in the Zarit Index itself. In this paper, we have used an 8-question version of ZBIC, instead of the full 22-question version used by KT. If a shorter version works well, it can lower the survey costs substantially. Third is the difference in the treatment of subjective health: we have paid special attention to the interdependency of the poor self-reported health and high ZBIC scores, which KT interpreted as a one-way causal relationship.

Our results can be summarized as follows: we can confirm KT's findings that (a) rationing in three major LTCI benefits, namely home-helper service, day service and short-term stays, and (b) antisocial behaviors or animosity of the elderly against the care-giver, add to the burden of family care-givers. Unlike KT, we will argue that (c) a shorter Japanese version of ZBIC seems to work just as well as a full version, and (d) a substantial part of the positive correlation between higher burden and poor health comes from the former causing the latter. We will argue, furthermore, that (e) the results of (a) provides an affirmative answer to what used to be an open question until today; namely, has the LTCI actually relieved the family care-giver's burden? We will also argue that (f) among the three services, short-term stays are the most cost-effective, followed by home-helper service, and day service is the least efficient.

2. Benefits of Japanese LTCI and the Silent Rationing

Under the Japanese LTCI, the benefits are primarily reserved for the elderly who are 65 years old or older, although for a small number of diseases, those above age 40 and below age 65 who are also required to pay the insurance premiums can also qualify for them. The administrative process for the provision of benefits is shown in Table 1. To qualify for the benefits, first, an elderly or his/her family care-giver has to submit an application to the municipality, which will then send their own staff or contracted care managers to the

⁴In fact, Pinquart and Sorensen (2003) counted 58 studies using CBI, followed by 10 studies using single-item indicators, another 10 studies using Perceived Stress Scale, etc., among 190 studies on family care-givers' burden.

⁵They collected data through interviews, in two cities of Chugoku-district of Japan, of households with at least one member who needs long-term care and is waiting for the admission to public nursing homes.

Table 1. Procedures for the Use of Service

	Name of the Process	Details
Prep.	STEP 1 Application	Visit the municipality's window for application
	STEP 2 Home visit	Care manager of public staff visits the applicants' home and investigates
	STEP 3 Automatic judge	Judgment based on the results of the home visit investigation is made by computer
	STEP 4 Final judge	Final judgment is made based on the opinion of physician and the automatic judge result
	STEP 5 Certification	Long-term care requirement certification results are sent to the applicant
Use	STEP 6 Plan	Care manager makes usage plan for the customers
	STEP 7 Using the services	Use at-home services or institutional services based on the usage plan

applicant for the assessment. Based on the standardized checklist of 79 items, they collect data on his/her activities of daily living (ADLs) and living environment, and feed them into a computer to obtain the LTC need score. This completes the first stage. The second stage is the grading council of the municipality. In addition to the PC-based score, particularly for the benefit of the cognitively impaired elderly, the family doctor's assessment is presented to the council, and the final decision is made on the care need grade. Applicants will be notified of the final decision within one month.

If a person is judged to be "independent", the person will be denied any LTCI benefit. Otherwise, the person will be certified as either "support required", or as one of the five grades of care need, namely from "care grade 1" through "care grade 5". The upper limit of the available LTC services increases as the certified grade goes up: if a person is given a "grade 5", the person can receive up to six times more benefits than a person given "support required" (Table 2).

Following the notification, a Care Plan has to be made for the person, identifying and scheduling the specific LTCI benefits for the person. Usually, the Care Plan is made up, not by the individual or family members, but by the care manager who has been chosen by the elderly or family from a list of contracted service providers of the municipal government.⁶ Care managers then select the suppliers and place orders to them.⁷

Formally, the available LTCI benefits are classified into 13 different categories, but to all intents and purposes, we can concentrate on two major groups: home-service group and institution-service group. Home-service group mostly consists of services that an elderly would receive at home such as home-helper visit, home-bathing service, nurse visit,

⁶In principle, care plans can be made by applicants or their families.

⁷At present, most of the care managers are hired by suppliers, and the care plans they prepare often represent the supplier's interests, rather than those of the elderly.