

The Number Needed to Invite (NNI) for Breast Cancer Mammography Screening in Japan

^{1,2}Kumiko SAIKA, ²Hiroshi SAITO, ³Noriaki OHUCHI, ¹Tomotaka SOBUE

¹Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center

²Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center

³Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, Tohoku University

In 2009, the US Preventive Services Task Force (USPSTF) recommended that the decision to start regular screening mammography (MMG) before the age of 50 years should be an individual one. They calculated the number needed to invite (NNI) to screening to prevent one death from breast cancer (BC) and concluded that the net benefit is smaller for women aged 40–49yr with its larger NNI than that for women aged 50–59yr. Estimating the NNI by age group is also important in Japan. There has been a need to estimate absolute differences in BC cumulative mortality between women with and without MMG. Since such data are unavailable, we assumed that BC mortality for Japanese women would be the same as that for women without MMG, and that the relative risks were the same as those reported by the USPSTF. Comparison of NNI in Japan with the USPSTF report yielded results that were similar for women aged 40–49yr and 50–59yr, whereas the NNI in Japan was double that reported by the USPSTF for women aged 60–69yr. In Japan, studies for evaluating the balance between the benefits and drawbacks of MMG are needed.

Key words: NNI, USPSTF, screening guideline

Current Organ Topics:	Thorax/Lung and Mediastinum, Pleura Cancer 肺癌
	II. 肺癌検診の有効性評価について 祖父江友孝 (国立がん研究センター がん対策情報センターがん統計研究部)

[*Jpn J Cancer Chemother* 38(8):1277-1280, August, 2011]

1. 胸部 X 線検診と喀痰細胞診による肺癌検診の有効性評価

1) これまでの経緯

わが国における肺癌検診の有効性評価の主な経緯を表1に示した。1970年代、肺門部扁平上皮癌が多く占めていたアメリカにおいて、当時新しい技術であった喀痰細胞診の肺癌死亡率減少効果を測定することを主目的とするRCTが、アメリカ国立がん研究所の研究としてMayo Clinic, Sloan-Kettering, Johns Hopkinsの3つの施設で開始された。1984年ごろからこのうちの1つであるMayo Lung Projectの結果が否定的であるとの公表があり、1986年の論文では肺癌死亡率減少効果は認められないことが報告された¹⁾。

一方、わが国の肺癌検診は胸部 X 線と高危険群に対する喀痰細胞診を用い、結核住民検診を基盤として取り組みが行われてきたが、肺癌検診による肺癌死亡率減少を示すための研究はそれまで系統的には行われておらず、発見動機別の生存率比較が唯一の成績であった²⁾。このように、有効性評価の観点では十分な証拠があるとは言えない中で、1987年の老人保健事業第2次5か年計画では肺癌検診ががん検診事業として導入された。第3次計画(1992年開始)の策定の際に、がん検診の有効性

に関する議論が活発になり、文藝春秋に発表された「がん検診百害あって一利なし(近藤誠)」をきっかけに社会問題としても取り上げられるようになった。老人保健事業として導入された胸部 X 線と喀痰細胞診による肺癌検診については、肺癌死亡率減少を評価するための症例対照研究が厚生省がん研究助成金研究班(成毛班)により実施され、肺癌死亡率減少が示唆されたため³⁾、第3次計画では存続の判断がなされた。

1998年に老人保健事業によるがん検診は一般財源化され、法律に基づかない市町村事業と位置付けられた。がん検診の有効性に関する議論は依然継続されていたが、1998年~2001年に公表された久道班(厚生省老人保健事業推進費等補助金)によるがん検診の有効性に関する報告書(3回)によって議論は収束の方向に向かった。胸部 X 線と喀痰細胞診を用いた肺癌検診の有効性評価については、久道班報告書(2001年、第3報)において「検診による死亡率減少があるとする相応の根拠がある」と判断された⁴⁾。その際には、成毛班による症例対照研究に加え、その後わが国で実施された5つの症例対照研究(いずれも肺癌死亡率減少傾向を示す)が証拠として採用された⁵⁻⁹⁾。2006年には、厚生省がん研究助成金祖父江班が各種がん検診のガイドライン作成手順を定式化し

表1 わが国における肺癌検診有効性評価の主な経緯

1986 (S61): Mayo Lung Project 報告→肺癌死亡率減少効果なし
1987 (S62): 老人保健事業第2次5か年計画→肺癌検診導入
1992 (H4): 文藝春秋「がん検診百害あって一利なし(近藤誠)」 成毛班症例対照研究(全国50市町村)→有効性示唆 老人保健事業第3次計画→肺癌検診存続
1998 (H10): がん検診一般財源化
1998 (H10): 厚生省研究班がん検診の有効性に関する報告書(久道班①)
2001 (H13): 厚生省研究班がん検診の有効性に関する報告書(久道班③) 金子班・藤村班症例対照研究(神奈川, 宮城, 岡山, 新潟, 群馬) →X線喀痰細胞診(相応の根拠あり), CT(評価保留)
2004 (H16): USPSTF 推奨改訂→推奨Dを推奨Iに変更
2006 (H18): 祖父江班肺癌がん検診有効性評価ガイドライン →X線喀痰細胞診(推奨B), CT(推奨I)
2008 (H20): 厚生省がん検診に関する検討会「肺がん検診の見直し」 中間報告書

表 2 祖父江班 (2006) における各種肺癌検診の推奨レベル

検査方法	証拠	推奨	表現
非高危険群に対する胸部 X 線検査, 及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので, 対策型検診および任意型検診として, 非高危険群に対する胸部 X 線検査, および高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法による肺癌検診を実施することを勧める。ただし, 死亡率減少効果を認めるのは, 二重読影, 比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には, 死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ, 肺癌検診としては勧められない。また, 事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
低線量 CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため, 対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には, 効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお, 臨床現場での撮影条件を用いた非低線量 CT は, 被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

表 3 がん検診に関する検討会中間報告

市町村事業における肺がん検診の見直しについて (平成 20 年 3 月)

IV. 検討及びその結果に基づく提言

1. 肺がん検診のスクリーニング検査の方法について

(1) 胸部 X 線検査及び喀痰細胞診検査

○胸部 X 線検査と喀痰細胞診による肺がん検診については, 死亡率減少効果を示す相応なエビデンスがあり, 対策型検診として, 非高危険群に対する胸部 X 線検査, 及び高危険群に対する胸部 X 線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することが適当である。

○ただし, 胸部 X 線検査が肺がんに対する死亡率減少効果を認めるのは, 二重読影, 比較読影などを含む標準的な方法を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には, 死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ, 肺がん検診としては勧められない。また, 事前に不利益に関する十分な説明が必要である。

(2) 低線量 CT

○現時点では, 低線量 CT は死亡率減少効果の有無を判断する根拠が不十分であるため, 対策型検診として実施することは勧められない。また, 標準的な線量の CT は不利益が大きく, あらゆる肺がん検診において勧めることはできない。

た上で肺がん検診ガイドラインを作成し, 推奨レベル B (死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので実施することをすすめる) と判断した (表 2)¹⁰。これを受けて, 厚労省がん検診に関する検討会において肺癌検診についての検討が行われ, 2008 年に中間報告書が公表された (表 3)¹¹。

一方, 諸外国においては, アメリカにおける RCT の結果が否定的であったことから, 肺癌検診を推奨しているガイドラインはない。ただし, US Preventive Services Task Force (USPSTF) は 2004 年改訂の際に, 推奨レベルを D (有効でないとの証拠がある) から I (証拠不十分) へ変更した¹²。これには, わが国で 1990 年代に行われた 6 つの症例対照研究の結果が大きく影響している。一方, Cochrane Reviews (2009 年更新) では「証拠不十分であり, 頻回の胸部 X 線はむしろ有害かもしれない」としているが¹³, これは, RCT を含む前向き比較試験のみ (いずれも 1980 年代以前の検診を評価) を採用

しているため, また, Mayo Lung Project の追跡結果において検診群の肺がん罹患率が対照群よりも高いことから, 過剰診断による不利益の可能性に対応した表現となっている (表 4)¹⁴。

わが国と諸外国とで有効性評価成績が異なっている背景として, これまでの諸外国の評価研究は喫煙者のみを対象とし, 扁平上皮癌が相対的に多いことがある。胸部 X 線を評価するためのランダム化比較試験としてアメリカにおいて現在進行中の PLCO Trial の中間報告では (最終解析は 2015 年を予定), 検診群 77,464 人中非喫煙者が 45%, 検診発見肺癌の 60% が腺癌, と報告されており, わが国の状況に即した検診の評価が期待できる¹⁵。

2) 現状と今後

わが国では胸部 X 線検診と喀痰細胞診による肺癌検診は有効であるとの判断をしているが, その有効性は二重読影や比較読影など標準的な方法を用いて精度管理をきちんと行った場合に限られる (表 2)。わが国の肺癌罹

表4 海外の肺癌検診ガイドラインの推奨

USPSTF (2004)
The U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against screening asymptomatic persons for lung cancer with either low dose computerized tomography (LDCT), chest x-ray (CXR), sputum cytology, or a combination of these tests.
I recommendation
Cochrane (2009)
The current evidence does not support screening for lung cancer with chest radiography or sputum cytology. Frequent chest x-ray screening might be harmful. Further methodologically rigorous trials are required.

患率と死亡率の年次推移を見た場合、両者が大きく乖離する傾向は確認されず、検診が肺癌死亡率減少に大きく貢献しているとは言い難い。これは、受診率・精度管理の双方に問題があるが、精度管理を抜きにして受診率を向上させることは避けるべきである。

胸部X線については、間接撮影の機材自体が老朽化し、撮影・読影に関わる人的資源も老齢化しており、従来の集団検診型の検診体制を見直す時期にきている。また、喀痰細胞診については、喫煙率の減少から肺門部扁平上皮癌の割合が減少しており、検診として優先順位の再検討を行うべき時期にきている。

2. CTによる肺癌検診の有効性評価

1) これまでの経緯

CTを肺癌検診に用いる試みはわが国で開始された¹⁶⁾。1990年代に報告されたCT検診の研究成果のほとんどはわが国からの発信であった¹⁷⁻²⁰⁾。2000年に、わが国においてもRCTによるCT検診の評価研究を開始するべく、研究計画を作成する研究班(1999年度厚生省老人保健事業推進費等補助金「肺がん検診における高速らせんCT法の効果評価研究」主任研究者 鈴木隆一郎)が組織され総額24億円の研究費(年あたりでは3億円程度)を申請する段階まで行ったが、結局「検診評価研究に大きな研究費をつけた前例がない」との理由で実現しなかった。一方、アメリカでは100億円規模の研究費を使って約5万人の喫煙者を対象とするNational Lung Screening Trial (NLST)が2002年に開始され、また、ヨーロッパにおいてもいくつかのRCTが開始された。

2010年11月に、NLSTにおいて検診群での肺癌死亡率が対照群に比べて統計的に有意に20%減少(全死因死亡も7%減少)したため、予定された観察期間を待たずにNCIから結果が公表された²¹⁾。ただし、2011年4月末において、正式な論文としての発表はされていない。

2) 現状と今後

これまでのところ、CTを用いた肺癌検診の有効性評価研究については、久道班報告書(2001年)および祖父

江班ガイドライン(2006)においては、推奨レベルI(証拠不十分)に相当する判断がされており、諸外国のガイドラインにおいてもほぼ同様の判断である(表2, 4)。

今後は、正式な論文による公表を待って、NLSTの結果を軸に種々の判断がなされることになる。ヨーロッパで実施されているいくつかのRCTのうち約2万人の規模で行われているNelson研究(オランダ、ベルギー)が2015年に最終解析を予定している。当面、Nelson研究の成績が出るまでに、ガイドラインの推奨を変更するのか、しないのであれば、どのような研究を追加的に実施すべきなのか議論の焦点となる。ただし、諸外国の多くの研究で対象者は喫煙者に限られており、非喫煙者に対するデータは諸外国の評価研究からは期待できない。

文 献

- 1) Fontana RS, *et al*: Lung cancer screening: the Mayo Program. *J Occup Med* 28: 746-750, 1986.
- 2) Naruke T, *et al*: Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. *Semin Surg Oncol* 9: 80-84, 1993.
- 3) Sobue T, *et al*: The Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 50: 230-237, 1992.
- 4) 日本公衆衛生協会: 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金. がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書(主任研究者 久道茂). 平成13年3月.
- 5) Okamoto N, *et al*: Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85, 1999.
- 6) Sagawa M, *et al*: A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 92: 588-594, 2001.
- 7) Nishii K, *et al*: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34: 325-332, 2001.
- 8) Tsukada H, *et al*: An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 85: 1326-1331, 2001.
- 9) Nakayama T, *et al*: An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 38: 1380-1387, 2002.
- 10) 平成18年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適

- 正な方法とその評価法の確立に関する研究」班（主任研究者 祖父江友孝）：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。2006年9月。（<http://canscreen.ncc.go.jp/>）
- 11) 厚生労働省老健局がん検診に関する検討会：市町村事業における肺がん検診の見直しについてがん検診に関する検討会中間報告。平成20年3月。（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0301-3.html>）
 - 12) U. S. Preventive Services Task Force. Lung Cancer Screening Release Date: May 2001. (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/usp/lung.htm>)
 - 13) Manser R, *et al*: Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001991. DOI: 10.1002/14651858.CD001991.pub2. Last assessed as up-to-date: January 11, 2009 (<http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001991.html>)
 - 14) Marcus PM, *et al*: Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 92: 1308-1316, 2000.
 - 15) Hocking WG, *et al*: Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 102(10): 722-731, 2010.
 - 16) Kaneko M, *et al*: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996.
 - 17) Sone S, *et al*: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998.
 - 18) Sone S, *et al*: Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 84: 25-32, 2001.
 - 19) Sobue T, *et al*: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20: 911-920, 2002.
 - 20) Nawa T, *et al*: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122: 15-20, 2002.
 - 21) Peres J: Lung Cancer Screening: Ready for Prime Time? *JNCI J Natl Cancer Inst* 103(2): 89-91, 2011.

原 著

「公的」肺癌CT検診（対策型検診）の実現への諸課題

西井研治

2010年11月4日にNational Cancer Institute (NCI) がNational Lung Screening Trial (NLST) 研究は第一義的目的であるCT検診の死亡率減少効果を認めたので、研究自体を終了すると発表した。このようにCT検診による肺癌死亡率低下に対する有効性が証明されつつあるが、わが国では公的検診（対策型検診）に取り入れられている例はまだ一部である。公的検診（対策型検診）に取り入れにくい原因とその対策を検討した。①国のがん検診ガイドラインで推奨されていないことに対しては、NLSTの結果を踏まえて、推奨度をIからBまたはCに変更してもらうよう働きかける。②検診用のらせんCT車の不足に対しては、レンタル検診車の活用も考える。③検診条件や精検基準の未統一については、CT検診学会のガイドラインの徹底を働きかけるとともに、認定技師および認定医師制度の普及に努める。④CT読影医の不足に対しては、自動診断システム（CAD）や認定技師の読影参加を検討する。⑤検診実施主体（企業や市町村）の負担、受診者の費用負担についても、議論を深める必要がある。⑥精密検査および治療担当医療機関の地方での不足には遠隔診断システムの活用が考えられる。

CTによる検診システムを構築するのに参考になるのは、やはり現行のレントゲン検診システムの経験ではなかろうか。

キーワード： 肺がんCT検診、NLST、公的検診（対策型検診）、コスト
J Thorac CT Screen 2011; 18: 95-100

はじめに

わが国の肺がん死亡数は7万人に迫ろうとしており^[1]、がん対策のなかでも重要な課題の一つである。治療の進歩は著しいが、救命のためには早期発見が必要であることに異論はない。そのために肺がん検診の役割は重要であるが、検診受診率や受診者数は全国的に減少傾向にある。その原因の一つには、現在でも肺癌検診方法の主流が結核検診から発展した間接X-Pであることがあげられる。その果たしてきた役割は非常に大きいですが、医療機器の進歩が著しいなかで、CTのような画期的デバイスが検診に採用されてこなかつ

たため、肺癌発見率の飛躍的向上につながらず、住民の検診意欲を低下させる原因の一つになったのかもしれない。このような状況のなかで、わが国で開発されたらせんCTを住民の肺がん検診に導入しようという試みが先駆的な地域で1996年から始まっている^[2]。しかし、公的検診に取り入れられている例はまだ一部である。海外で行われたCT検診の有効性評価の研究で良好な成績も出始めており^[3]、この機会にCT検診の公的検診への導入のための問題点と対策を検証したい。

1. がん検診ガイドラインで推奨されていない問題 (Table 1)

現在わが国で肺がん検診に対する公式な推奨度を公表しているのは、国立がん研究センター祖父江らによるガイドラインである^[4]。このガイ

*1 岡山県健康づくり財団附属病院
〒700-0952 岡山市北区平田408-1
e-mail: nkenji@okakenko.jp

ドラインに準拠して国の検診政策が決定されており、その影響度は大きい。平成18年度版のガイドラインによれば、低線量CT検診の推奨度はIとなっており、「死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、公的検診(対策型検診)として実施することは勧められない」という判断である。その根拠としては、低線量CT検診による死亡率減少効果を検討した直接証拠が乏しく、胸部X線による従来検診との間に有意差が認められなかったことを挙げている。たとえばSwensenらの論文^[5]では、シングルアームで行われたCT検診の肺がん死亡率と70年代に行

われたMayo Lung Project^[6]の単純X線検診の肺がん死亡率を比較して、有意差を検出するにいたらなかったと結論している。ガイドラインの判断をせめてB(死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することを勧める)に変更するには、肺がん死亡率減少効果と不利益が利益を下回るというエビデンスの集積が必要であり、今回のNLSTの発表^[3]は大きな期待を集めている。さらにわが国独自のコホート研究(中山富雄ら：厚生科学研究 CT肺がん検診有効性コホート研究・喀痰細胞診有効性症例対照研究)の成績や現在計画中の無作為化試験^[7]の結果が待たれる。

Table 1 肺がん検診の推奨レベル

祖父江友孝他：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に関する研究」班。有効性評価に基づく肺がん検診ガイドラインより

検査方法	証拠	推奨	
非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診及び任意型検診として、非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法 ^{注1)} を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえず、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
低線量CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量CTは、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

Table 2 CT検診車コスト

CT検診車年間運用コスト							
固定費		準固定費		準変動費		変動費	
CT検診車*	20581740	保守費		光熱費	291360	人件費	4484000
車検費用	185065	読影システム	2000000			燃料費	378000
自動車税	30000	CT装置	4800000			読影料	6000000
車両整備費	60000	(X線管球代込)				通信費	1000000
読影システム	4000000					雑費	1000000
計	24,856,805		6,800,000				12,862,000

合計 ¥44,518,805

*16chマルチスライスCT,3.5MHUの管球を想定

5年償却 年100日稼働 2000人受診とすると1人当たり ¥22,259

年100日稼働 5000人受診とすると1人当たり ¥8,904

2. 検診用のらせんCT車の不足の問題 (Table 2)

肺がん検診専用のらせんCT検診車は、1台7,000から9,000万円程度の導入費用とかなりのランニングコストが発生する。守谷の概算^[8]によると、検診機関が購入して利益をだすためには、1日50人、年間100日稼働と仮定して、一人当たり総費用は10,000円と高額になる。レンタルCT検診車はシングルスライスの場合、一人当たり5,000円と設定されており、読影料や事務費用を加味しても8,000円程度に収まり、現時点では民間のレンタル業者の利用が現実的である。しかし、全国の検診機関が大量に同一規格の検診車を発注するようになれば、コストは大幅に下がる可能性があり、独自に購入しても、一人当たりの費用は半減できると思われる。なお中山の平成21年の集計によれば、現在稼働している検診車車載型CTは15台であり、大幅な増車にはかなりの時間と費用が必要であろう。現在、施設据え置き型CTも56台検診用に稼働しているが、ほとんどは人間ドックなど任意型健診での利用である。

3. 検診対象の選定

現行の肺がん検診の対象者は40歳以上のすべての住民となっているが、CT検診の対象者については統一された基準はない。NLSTの対象者は50～74歳の喫煙者、松本市では40歳以上の松本市在住者で3年に1回、鹿児島県では50歳

以上で鹿児島県在住者などとなっており、実施主体によってまちまちである。全国的に実施する場合には、統一が必要であるが、基準となるエビデンスがまだないため困難な問題である。なお、参考として平成16年に中山らが発表している【CT検診精度管理ガイドライン】の記載を示す (Table 3)。

4. 検診条件や精検基準の未統一の問題

検診条件や精検基準については、当学会肺がん診断基準部会がガイドラインを発表しているが、必ずしも検診実施機関で遵守されておらず、低線量撮影も徹底されていない (Table 4)。現在、NPO肺がん検診認定機構 (<http://www.ct-kenshin-nintei.jp/>) で認定医師・認定技師の認定が順次行われ、平成23年5月現在、認定医師851名、認定技師458名となっているが、今後、公的検診を普及させるために必要な基準の統一を考えると、検診施設の認定制度の創設も早急に取り組むべきである。

5. CT読影医の不足

CT読影医の不足の問題は深刻であり、現在の任意型、一部公的検診の読影ですら放射線科医の過重労働を招いているとの批判がある。全国的に公的検診となった場合、読影数は数十倍になり、しかもMDCTが主体となれば読影の負担は計り知れない。CADの精度向上と普及は当然

Table 3 検診対象をどうするか

【CT検診精度管理ガイドライン】	
(平成16年7月 中山ら)	
対象①:	50歳以上75歳未満の高危険群 (喫煙指数600以上の喫煙者で過去喫煙も含む)
対象②:	50歳以上で非高危険群
対象③:	40歳以上50歳未満の男女
対象④:	75歳以上男女

Table 4 検診条件

平成21年度日本CT検診学会全国集計 精度管理部会
中山富雄

撮影管電流について	
固定式	41(最小 15mAs 最大 200mAs)
	25mAs以下 32%
	25< ≤50mAs 61%
	70mAs以上 7%
可変式	19* (auto MAとのみ記載が4施設) 最大管電流の記載なし(当施設は30~40mA)
	記載無し 8

であるが、認定放射線技師による一次スクリーニングを議論する必要がある。

一つの実験事業であるが、総務省のICTふるさと元気事業として「地域における肺がんCT検診の普及と在宅医師の活用事業」が平成22年度開始されており、現在家庭の事情で在宅勤務しかできない医師の戦力化が大いに期待できる (Fig. 1)。(http://www.soumu.go.jp/main_content/000067924.pdf)

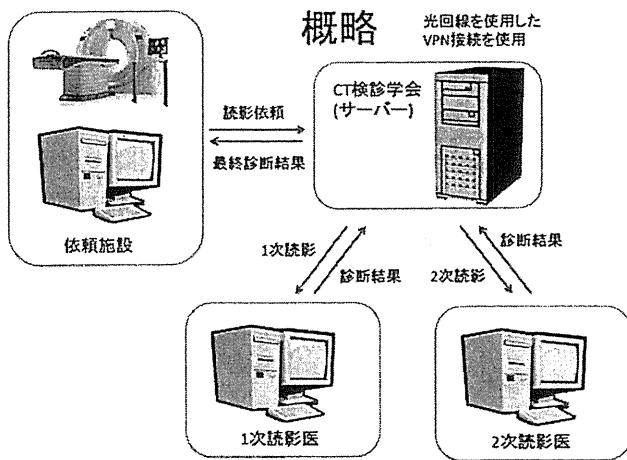


Fig. 1 地域における肺がんCT 検診の普及と在宅医師の活用事業

6. 検診料金および検診経費負担の問題

住民あるいは職員の健康管理上、当然必要な経費であるが、どの程度まで許容できるのか、実施主体の考え方により大きく異なっている。胸部X-Pなら一人当たり1,300円程度でほとんどの自治体では自己負担はないが、CT検診になると松本市のように7,000円の検診費用のうち5,000円を市が負担し、本人負担を2,000円に設定しているところや、愛媛県のように自己負担を6,000円としているなど大きなばらつきがある。公的検診として全国一律に行うのであれば、一律の負担額の設定が求められる。費用負担軽減と読影医師の負担軽減のため、公的検診では数年に1度のCT検診の導入から始めるのが現実的ではなかろうか。実際に松本市では3年に1度実施され、

Table 5 検診料金

検診費用 1件あたり	
施設検診	
11,731円	岡山県健康づくり財団では8,400円
最小5,250 - 最大45,000円(中央値10,000円)	
車載型検診	
8,276円	
最小 450 - 最大16,000円(中央値 7,380円)	

CT検診学会全国調査より(中山富雄ら)

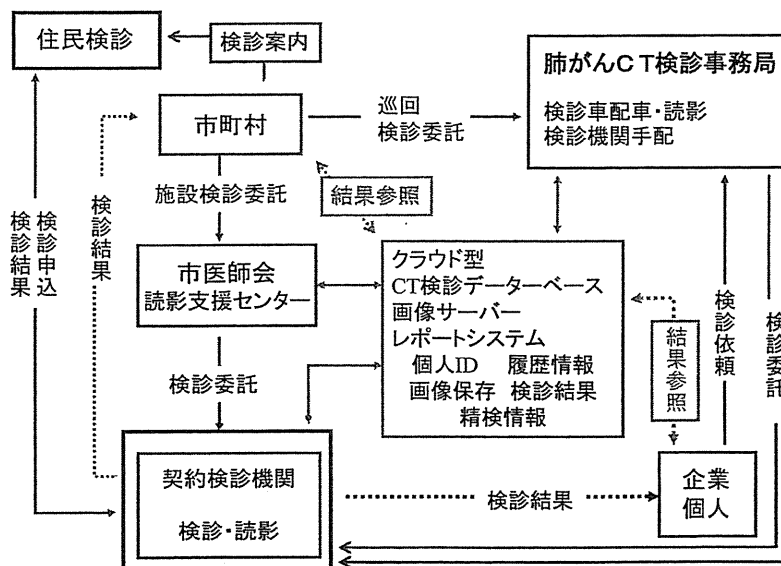


Fig. 2 岡山県での胸部CT 検診システム

岡山では5年に1度のCT検診を企画している。

都市部では、集団検診ではなく、個別医療機関実施の検診が普及してきている。医師会と協力してそのような施設でも実施可能なシステムや検診料金体系を考える必要がある。

7. 精検施設の問題

CT検診での肺癌発見率は初回受診では胸部X-P検診の8～10倍と飛躍的に向上する。しかも陰影は1 cm前後と非常に早期のものが発見される。しかし、小さい陰影が多数発見されるため、その確定診断は極めて難しくなる。気管支内視鏡検査、CTガイド下生検、VATSなどに熟達した専門医のいる施設が精密検査を担当しなければならぬ。しかし、多くの地方ではそのような専門病院は限られており、要精検者が殺到すれば、病院機能は麻痺してしまう恐れがある。経過観察にしても特定の病院に集中すれば、一般診療でのCT予約がパンクしてしまうだろう。優秀なCT撮影装置を備えてはいるが、あまり稼働率のよくない地方病院でも精査あるいは経過観察ができるように、専門医による遠隔診断支援システムはどうしても必要になるであろう。

8. 精度管理システム

公的検診として機能するためには、検診対象者の把握から受診勧奨、検診実施方法および精密検査やその結果の把握などの均てん化が必要である。精密検査の結果把握はがん登録との照合が不可欠であるが、地方自治体が個別に行うのは困難であり、また検診機関が行うことにも問題がある。公的検診を全県的に実施する場合には、Fig. 2に示すような組織を岡山県で立ち上げたいと考えている。

結語

以上、現時点で公的CT検診導入に向けての問題点と対策を列挙してみた。まだまだ多くのハードルが存在すると思われるが、CT検診の有用性が明らかになってきたことを踏まえて、公的検診がいつでも実施できるように準備をしておくことは本学会に課せられた使命であると思われるので、今後も建設的な議論を重ねていく必要がある。

文 献

- [1] Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2005: Based on Data from 12 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41: 139-47, 2011
- [2] Sone S, Takashima S, Li F et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-1245
- [3] <http://www.cancer.gov/newscenter/press-releases/NLSTresultsRelease> : 2010年11月
- [4] 厚生労働省「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：有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン。厚生労働省，2006
- [5] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508-13
- [6] Robert S. Fontana MD, David R. Sanderson MD, et al. Screening for lung cancer. A critique of the mayo lung project. *Cancer* 67; 1155-1164, 1991
- [7] 佐川元保、祖父江友孝、江口研二ほか。肺がんCT検診の有効性評価のための無作為化比較試験計画。 *CT検診* 2009; 16: 102-107
- [8] 守谷欣明：肺癌CT検診-新しい胸部検診の構築-。 *複十字* 290 (3) : 12-17. 2003

Problems to achieve lung cancer screening with CT as population based screening

Kenji Nishii

Okayama Health Foundation Hospital

Abstract

On November 4, 2010, the National Cancer Institute announced that the National Lung Screening Trial (NLST) was ending, because independent experts came to the conclusion that the study's primary objective, benefit for the group screened by LDCT, was proven.

In consideration of this report, we have to figure out how to widespread CT screening as population based screening over Japan. To achieve this, there are several problems that need to be overcome.

The first thing is that CT screening is "I" recommendation in Japanese Guideline for Lung Cancer Screening. We will need to change "B" or "C" recommendation from "I" on the ground of NLST. The second thing is severely deficient in CT screening examination car and radiologist. CAD and accredited Radiological Technologists need to be explored. The third thing is the unsaturation of knowledge of low dose CT and detected pulmonary nodules management rule. All medical screening facilities must adhere to the criterion of the Japanese society of CT screening (JSCTS). Fourth, how much cost can screenees of having CT afford? Finally, we confront a severe shortage of doctors that can perform diagnostic workup and treatment of lung cancer in local areas.

In conclusion, we need to discuss for solutions to these problems at the JSCTS meeting, and I think to draw on a breakthrough from existing chest X-ray screening system.

Key words: CT screening for early detecting of lung cancer, NLST, population based screening, screening cost
J Thorac CT screen 2011; 18: 95-100



患者、家族から
かかりつけ医への質問

肺がん検診は受けたほうがよいですか？ また、体への影響はないのでしょうか？

ご存じのように、肺がんは死亡者の最も多いがんで、早期に発見しなければ助からないがんの代表です。ほとんどの肺がんは症状出現時にはすでに進行がんで、治癒が望める切除を受けることが困難です。ただ、症状の出現するかなり前から、胸部X-Pでは陰影が認められます。胸部X-Pによる年1回の検診はぜひ受けてほしいと思います。最近では胸部X-Pもデジタル化され、画質も向上しています。低線量らせんCTによる検診も行われており、超早期の肺がんも発見されています。一部の肺がんは胸部X-Pに写る前に、痰のなかにがん細胞を認めるものがあり、このようなタイプの肺がんは喫煙者に多いため、喫煙指数(一日喫煙本数×喫煙年数)600以上の方は胸部X-P検診と同時に喀痰細胞診が推奨されています。検診の体への影響としては放射線の被曝がありますが、デジタル化された胸部X-Pでは1枚の撮影で0.05mSv以下、CT検診でも低線量で行われるので1mSvと影響を心配しなくてもよいレベルです。

西井研治

岡山県健康づくり財団附属病院 院長

解説

臨床家は個別の症例をみているので、胸部X-P検診で無症状のうちに早期発見することが、肺がん死を減らすためには当然重要だと考えるが、残念ながら検診でも進行がんでみつかるとある。700万人が毎年検診を受けている国レベルで考えた場合は別の見方もある。20年以上続いている肺がん検診有効・無効の論争である。個人で受ける検診(人間ドックなど任意型検診)は推奨するのに何ら躊躇する必要はないが、公的検診として税金を投入して行われる集団検診(対策型検診)の場合は、受診者全体の死亡率低減効果がなければ行政施策として行うべきではないという意見である。長い論争の末、わが国で行われた複数の症例対照研究など^{1,2)}を根拠に、2006年「有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン」³⁾(班長 祖父江友孝 国立がんセンターがん予防・検診研究センター)での推奨レベルB決定と2007年に厚生労働省が組織した「がん検診に関する検討会」(座長 垣添 忠生 国立がんセンター名誉総長)報告書で、「わが国で行われている肺がん検診は、死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診および任意型検診として推奨される」とやっと結論が出された(表1)。「肺がん検診は受けたほうがよいです」と勧めるべき根拠を得たわけで、患者・家族から質問を受けた際に自信をもって答えればよいと思われる。ただし、精度の高い検診を受けることが条件とされており、二重読影や比較読影が行われ、精密検査結果や肺がん発見率が公表されている施設を勧めるべきであろう。推奨される検診機関については、多くの県では生活習慣病管理指導協議会肺がん部会がホームページなどで公表しており、その資料を利用するのが適切である。

むしろ最近大きな関心を集めているのは、らせ

表1 肺がん検診の推奨レベル

検査方法	証拠	推奨	
非高危険群に対する胸部X線検査および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法	2+	B	死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、対策型検診および任意型検診として、非高危険群に対する胸部X線検査、および高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法による肺がん検診を実施することを勧める。ただし、死亡率減少効果を認めるのは、二重読影、比較読影などを含む標準的な方法*を行った場合に限定される。標準的な方法が行われていない場合には、死亡率減少効果の根拠はあるとはいえ、肺がん検診としては勧められない。また、事前に不利益に関する十分な説明が必要である。
低線量CT	2-	I	死亡率減少効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、対策型検診として実施することは勧められない。任意型検診として実施する場合には、効果が不明であることと不利益について適切に説明する必要がある。なお、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量CTは、被曝の面から健常者への検診として用いるべきではない。

*：標準的な方法とは、「肺癌取扱い規約」の「肺癌集団検診の手引き」に規定されているような機器および方法に則った方法を意味している。したがって、撮影電圧が不足したもの、二重読影を行わないもの、比較読影を行わないものなどは、ここでいう標準的な肺がん検診の方法ではない。

(文献3)より改変)

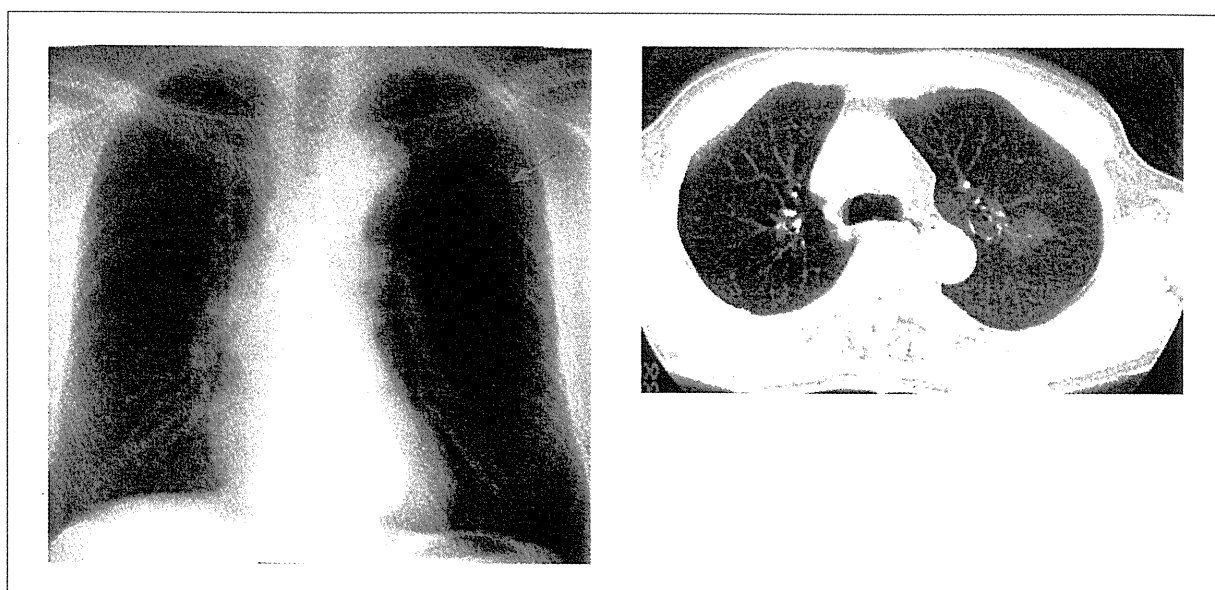


図1 CT検診で発見された肺胞上皮がん

んCTによる検診である。適切な方法で行っていると自負しているわれわれの施設でも、胸部X-P検診で発見される肺がんのうち、早期といわれるI期は50～60%で5年生存率は50%にとどまっている。早期発見が困難な理由として、①ろっ骨や心臓、血管など既存の臓器に重なる肺がんの陰影を指摘するのが難しいこと、②肺胞上皮がんなど正常肺組織との違いが少ない、いわゆるすりガラス陰影は2cmを超えるような陰影でも指摘できないことがある(図1)。これらの弱点を克服する方法としてCT(低線量らせんCT)検診が注目され

るようになっている。人間ドックではすでにオプションで選択できる施設が多いが、胸部X-P検診のときと同様に対策型検診として行った場合、CT検診によって本当に肺がん死亡減少効果があるのかについて、世界的に議論されている。高い肺がん発見率は生命予後に関与しないいわゆる「がんもどき」を多量に発見しているだけではないかという意見である。このような意見に反論するには、無作為化試験での肺がん死亡率低下の証明が必要である。低線量らせんCT検診はわが国の発明であるが、大規模な有効性評価研究は欧米が先行し

ている。その一つであるNCIが行っていたNLST (national lung screening trial)から2010年11月に有効性が証明されたとの発表があった⁴⁾。このような研究成果を受けて、先の祖父江班ガイドラインや厚生労働省検討委員会の推奨度変更が期待される。

このようなエビデンスの集積から、質問に対する答えは「肺がん検診は受けたほうがいいですよ。機会があれば低線量らせんCTも受けることを勧めます」となる。

X線検診による不利益として、放射線被曝の問題を取り上げる報道もみられるが、胸部X-Pによる被曝線量は放医研の報告⁵⁾ではわが国の平均

で0.057mSv^{注1)}とされており、国連科学委員会(UNSCEAR)の19ヵ国平均0.14mSvよりもかなり低い。低線量らせんCT検診も最近のMDCTでは、ファントムを使ったCT線量指標(computed tomography dose index : CTDI)の検討などで、1mSvを切っていると推定されている。自然放射線(世界平均)2.4mSvに比べ、これらの値はかなり低く、被曝による障害を心配するレベルではないことを受診者に十分説明をして、不安に答えるべきであろう。

注1 : Svとは線量当量のこと、人体が放射線を受けた場合の影響を表す単位。



参考文献

- 1) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al : A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. Lung Cancer, 34 : 325-332, 2001.
- 2) 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子, 他 : 肺がん検診の有効性評価 : 厚生省藤村班での4つの症例対照研究. 肺癌, 41 (6) : 637-642, 2001.
- 3) 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 : 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン, 2006.
- 4) National Cancer Institute : Lung cancer trial results show mortality benefit with low-dose CT (www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease).
- 5) 赤羽恵一 : 医療における放射線防護 : 医療被ばくの現状. INNERVISION, 25 (6) : 6-9, 2010.

Relation between cigarette smoking and ventilatory threshold in the Japanese

Nobuyuki Miyatake · Takeyuki Numata · Kenji Nishii ·
Noriko Sakano · Takeshi Suzue · Tomohiro Hirao ·
Motohiko Miyachi · Izumi Tabata

Received: 15 April 2010 / Accepted: 12 August 2010 / Published online: 9 September 2010
© The Japanese Society for Hygiene 2010

Abstract The link between cigarette smoking and ventilatory threshold (VT) was investigated. We used data for 407 men and 418 women not taking medication. Habits of cigarette smoking were obtained through interviews by well-trained staff. The influence of cigarette smoking on oxygen uptake, work rate, and heart rate at VT was evaluated. Oxygen uptake at VT in women and work rate at VT in men with cigarette smoking were significantly lower than in subjects without cigarette smoking after adjusting for age. The differences of parameters at VT did not reach significant levels after adjusting for age and exercise habits in both sexes. However, in women without exercise habits, there was significant difference of oxygen uptake at VT between women with and without cigarette smoking after adjusting for age [cigarette smoking (+): 11.5 ± 1.8 ml/

kg/min, cigarette smoking (-): 12.4 ± 2.1 ml/kg/min, $p = 0.0006$]. The number of cigarettes smoked per day and the Brinkman Index were not clearly correlated with oxygen uptake at VT. A combination of promoting exercise habits and prohibiting cigarette smoking might be recommended for improving the aerobic exercise level, especially in women.

Keywords Cigarette smoking · Ventilatory threshold · Oxygen uptake · Exercise habits

Introduction

Cigarette smoking has become an important public health challenge, and it has been reported that 39.4% of men and 11.0% of women are current smokers in Japan [1]. Cigarette smoking is also a strong risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease in a dose-dependent manner [2].

Exercise is considered as a useful method for preventing and improving atherosclerosis and cardiovascular disease. The ventilatory threshold (VT) is defined as the upper limit of aerobic exercise and is thought to serve as an accurate and reliable standard for exercise prescription [3]. Since the exercise intensity at VT is not harmful to cardiovascular function, it can be safely applied to patients with myocardial infarction as an exercise prescription [4]. We have previously reported that aerobic exercise level was significantly lower in subjects with metabolic syndrome than that in subjects without the syndrome [5], and the prevalence of metabolic syndrome was significantly higher in subjects with cigarette smoking than that in subjects without cigarette smoking [6]. However, the relationship between cigarette smoking and aerobic exercise level defined by VT is not fully discussed.

N. Miyatake (✉) · N. Sakano
Department of Hygiene, Faculty of Medicine,
Kagawa University, 1750-1, Miki, Kagawa 761-0793, Japan
e-mail: miyarin@med.kagawa-u.ac.jp

T. Numata
Okayama Southern Institute of Health,
Okayama Health Foundation, Okayama 700-0952, Japan

K. Nishii
Okayama Health Foundation Hospital,
Okayama Health Foundation, Okayama 700-0952, Japan

T. Suzue · T. Hirao
Department of Public Health, Faculty of Medicine,
Kagawa University, Kagawa 761-0793, Japan

M. Miyachi · I. Tabata
National Institute of Health and Nutrition,
Shinjuku, Tokyo 162-8636, Japan

The aim of this study is to explore the link between cigarette smoking and VT in the Japanese population.

Subjects and methods

Subjects

We used data for 407 Japanese men (aged 42.1 ± 11.4 years) and 418 women (aged 44.8 ± 12.0 years) (5.8%), retrospectively from a database of 14,345 subjects who met the following criteria: they had (1) wanted to change their lifestyle, i.e., diet and exercise habits, and had received an annual health checkup from June 1997 to May 2007 at Okayama Southern Institute of Health, (2) they had received anthropometric and oxygen uptake at VT measurements and evaluation of cigarette smoking as part of the annual health checkup, (3) received no medications for diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia, and (4) provided written informed consent (Table 1).

Ethical approval for the study was obtained from the Ethical Committee of Okayama Health Foundation.

Anthropometric measurements

Anthropometric and body compositions were evaluated based on the following parameters: height, body weight, abdominal circumference, and hip circumference. Abdominal circumference was measured at the umbilical level, and the hip was measured at the widest circumference over the trochanter in standing subjects after normal exhalation [7].

Cigarette smoking

The data on cigarette smoking were obtained at interviews by well-trained staff in a structured way. The subjects were asked

if they currently smoked cigarettes. When the answer was “yes,” they were classified as current smokers and further questions were asked regarding the average number of cigarettes smoked per day and their age at starting smoking. When the answer was “no,” they were classified as nonsmokers.

Based on answers to those questions, the cumulative amount of cigarette consumption expressed as the Brinkman Index (BI: number of cigarettes consumed per day multiplied by years of smoking) [8].

Exercise testing

A graded ergometer exercise protocol [9] was performed. Two hours after breakfast, a resting electrocardiogram (ECG) was recorded and blood pressure was measured. Then, all participants were given graded exercise after 3 min of pedaling on a bicycle ergometer at zero load (Excalibur V2.0; Lode BV, Groningen, The Netherlands). The profile of incremental workloads was automatically defined using the methods of Jones et al. [9], in which the workloads reach the predicted $\dot{V}O_{2\max}$ in 10 min. A pedaling cycle rate of 60 rpm was maintained. Loading was terminated when the appearance of symptoms forced the subject to stop. During the test, ECG was monitored continuously together with recording of heart rate (HR). Exhaled gas was collected, and rates of oxygen consumption $\dot{V}O_2$ and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) were measured breath by breath using a cardiopulmonary gas exchange system (Oxycon Alpha; Mijnhardt b.v., The Netherlands). VT was determined by the standard of Wasserman et al. [3], Davis et al. [10], and the V-slope method of Beaver [11] from $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, and minute ventilation ($\dot{V}E$). At VT, $\dot{V}CO_2$ (ml/kg/min), work rate (W), and heart rate (beats/min) were measured and recorded.

Exercise habits

The data on exercise habits were obtained through interviews by well-trained staff in a structured way according to the National Nutrition Survey in Japan [12]. The subjects were asked if they currently exercise (over the level of 30 min per session, two times per week, and prolonged duration for 3 months). When the answer was “yes,” they were classified as subjects with exercise habits. When the answer was “no,” they were classified as subjects without exercise habits.

Statistical analysis

All data are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Statistical analysis was performed using an unpaired *t* test, χ^2 test, logistic regression analysis, covariance analysis,

Table 1 Clinical profiles of enrolled subjects

	Mean \pm SD	
	Men	Women
Number of subjects	407	418
Age (years)	42.1 ± 11.4	44.8 ± 12.0
Height (cm)	169.9 ± 5.8	156.0 ± 5.5
Body weight (kg)	79.1 ± 13.3	65.0 ± 12.9
Abdominal circumference (cm)	91.1 ± 10.9	81.4 ± 11.2
Hip circumference (cm)	98.6 ± 6.8	96.7 ± 8.5
Oxygen uptake at ventilatory threshold (ml/kg/min)	14.9 ± 3.9	12.6 ± 2.5
Work rate at ventilatory threshold (W)	82.9 ± 24.4	51.3 ± 14.6
Heart rate at ventilatory threshold (beats/min)	106.0 ± 11.9	107.0 ± 11.8

one-way analysis of variance (ANOVA), and Scheffe’s *F* test, where $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. We used the unpaired *t* test to compare parameters between subjects with and without cigarette smoking; the χ^2 test was used to evaluate the relationship between cigarette smoking and exercise habits. Logistic regression analysis and covariance analysis were also used to adjust for parameters. ANOVA and Scheffe’s *F* test were used to compare among subjects with and without cigarette smoking and exercise habits. Pearson’s correlation coefficients were calculated and used to test the significance of the linear relationship between oxygen uptake at VT and the number of cigarette smoked per day, the BI.

Results

The results of age and parameters at VT in subjects with and without cigarette smoking are presented in Table 2. A total of 166 men (40.8%) and 46 women (11.0%) were current smokers. In men, there was no significant difference of age between subjects with and without cigarette smoking. Oxygen uptake and work rate at VT in subjects with cigarette smoking were significantly lower than those

in subjects without cigarette smoking. However, in women, age in subjects with cigarette smoking was significantly lower than that in subjects without cigarette smoking. Therefore, to avoid the influence of age on parameters at VT, we used age as a covariate and compared parameters at VT using covariance analysis. Oxygen uptake in women and work rate at VT in men with cigarette smoking were significantly lower than in subjects without cigarette smoking even after adjusting for age (Table 2).

It is well known that aerobic exercise level is closely linked to exercise habits [5]. We evaluated the relationship between cigarette smoking and exercise habits (Table 3). A total of 164 men (40.3%) and 105 women (25.1%) were defined as having exercise habits. In men, the prevalence of subjects with cigarette smoking was significantly lower in subjects with exercise habits than that in subjects without exercise habits (Table 3). However, no significant difference in the prevalence of cigarette smoking in subjects with and without exercise habits was noted in women.

To avoid the influence of age and exercise habits on cigarette smoking, we used age, exercise habits, and parameters of VT as explanatory variables, and cigarette smoking as a response variable. No significant differences of parameters at VT in subjects with and without cigarette

Table 2 Comparison of parameters at ventilatory threshold between subjects with and without cigarette smoking

	Mean ± SD		<i>p</i>	<i>p</i> (after adjusting for age)	<i>p</i> (after adjusting for age and exercise habits)
	Cigarette smoking (+)	Cigarette smoking (–)			
Men					
Number of subjects	166	241			
Age (years)	41.8 ± 11.0	42.4 ± 11.7	0.5803		
Oxygen uptake at ventilatory threshold (ml/kg/min)	14.3 ± 3.1	15.3 ± 4.4	0.0193	0.0595	0.1156
Work rate at ventilatory threshold (W)	79.8 ± 20.7	85.0 ± 26.5	0.0333	0.0377	0.0764
Heart rate at ventilatory threshold (beats/min)	105.5 ± 11.0	106.3 ± 12.5	0.4683	0.9970	0.1839
Women					
Number of subjects	46	372			
Age (years)	39.6 ± 12.9	45.4 ± 11.8	0.0019		
Oxygen uptake at ventilatory threshold (ml/kg/min)	12.0 ± 2.8	12.7 ± 2.4	0.1011	0.0120	0.0514
Work rate at ventilatory threshold (W)	52.9 ± 18.1	51.1 ± 14.1	0.4092	0.6883	0.6414
Heart rate at ventilatory threshold (beats/min)	106.2 ± 11.4	107.1 ± 11.9	0.6136	0.2680	0.0881

Table 3 Relationship between cigarette smoking and exercise habits

	Exercise habits (+)	Exercise habits (–)	<i>p</i>	<i>p</i> (after adjusting for age)
Men				
Cigarette smoking (+)	52	114	0.0022	0.0024
Cigarette smoking (–)	112	129		
Women				
Cigarette smoking (+)	8	38	0.2002	0.5304
Cigarette smoking (–)	97	275		

smoking were noted after adjusting for age and exercise habits in both sexes (Table 2). We separately compared oxygen uptake at VT in subjects without exercise habits. After adjusting for age, no significant difference of oxygen uptake at VT was noted between men with and without cigarette smoking [cigarette smoking (+): 13.8 ± 2.6 ml/kg/min, cigarette smoking (-): 13.8 ± 2.5 ml/kg/min, $p = 0.4089$]. However, there was significant difference of oxygen uptake at VT between women with and without cigarette smoking [cigarette smoking (+): 11.5 ± 1.8 ml/kg/min, cigarette smoking (-): 12.4 ± 2.1 ml/kg/min, $p = 0.0006$].

In addition, we compared the parameters of VT among subjects with and without cigarette smoking and exercise habits [A: cigarette smoking (+) exercise habits (+), B: cigarette smoking (-) exercise habits (+), C: cigarette smoking (+) exercise habits (-), D: cigarette smoking (-) exercise habits (-)] (Table 4). In men, oxygen uptake at VT in group C and D was significantly lower than that in group A and B. Work rate at VT in group C and D was significantly lower than that in group B. No significant differences of heart rate were not noted among the four groups. In women, oxygen uptake at VT in group C was significantly lower than that in group A and B. Work rate at VT in group A was significantly higher than that in group B, C, and D. Heart rate at VT in group D was significantly higher than that in group B. Oxygen uptake at VT in group A and B (with exercise habits) was higher than that in group C and D (without exercise habits) in both sexes, as in our previous report [5].

Finally, we evaluated the relationship between the number of cigarettes smoked per day and oxygen uptake at VT, and also between the BI and oxygen uptake at VT (Fig. 1). The number of cigarettes smoked per day was not

correlated with oxygen uptake at VT in either sex (men $r = -0.172$, $p = 0.0265$; women $r = -0.294$, $p = 0.0470$). BI was also not clearly correlated with oxygen uptake at VT (men $r = -0.192$, $p = 0.0132$; women $r = -0.214$, $p = 0.1535$). In subjects without exercise habits, the number of cigarettes smoked per day was not correlated with oxygen uptake at VT in either sex (men $r = -0.072$, $p = 0.4487$; women $r = -0.180$, $p = 0.2791$). BI was also not clearly correlated with oxygen uptake at VT (men $r = -0.135$, $p = 0.1515$; women $r = -0.088$, $p = 0.5976$).

Discussion

Impairment of pulmonary oxygen exchange [13, 14], downregulation of adrenergic receptors [15], and long-term cardiac damage caused by stimulation of catecholamine by smoking [16] may also in part explain lower oxygen uptake at VT in subjects with cigarette smoking. Some cross-sectional studies show that cigarette smoking is correlated with cardiovascular fitness [17–19]. Hirsch et al. [17] evaluated the immediate effects of cigarette smoking on aerobic exercise capacity, and cigarette smoking resulted in a significantly lower $\dot{V}O_{2\max}$ and higher heart rate after 3 cigarettes/h for 5 h. Marti et al. [18] reported that, among army conscripts, the distance covered in a 12-min endurance run was inversely related to daily cigarette consumption and years of smoking. Rotstein et al. [19] also reported that smoking retards physiological responses to submaximal exercise immediately after smoking three cigarettes. In a longitudinal analysis, Sandvik et al. [20] showed that decline in physical fitness and lung function was greater among smokers than that among nonsmokers

Table 4 Comparison of parameters at ventilatory threshold among subjects with and without cigarette smoking and exercise habits

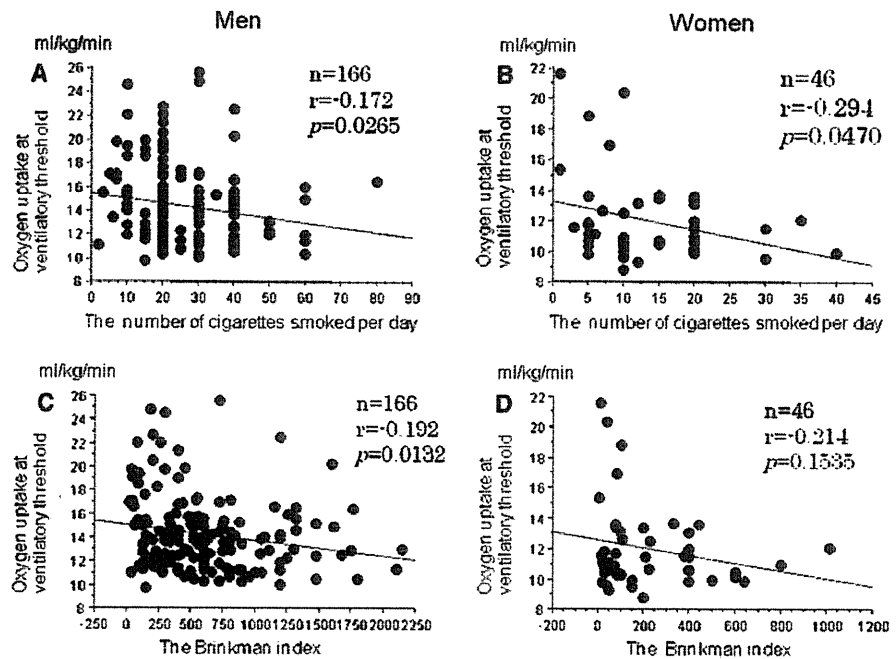
	A Cigarette smoking (+) Exercise habits (+)	B Cigarette smoking (-) Exercise habits (+)	C Cigarette smoking (+) Exercise habits (-)	D Cigarette smoking (-) Exercise habits (-)
Men				
Number of subjects	52	112	114	129
Oxygen uptake at ventilatory threshold (ml/kg/min)	15.6 ± 3.7	16.9 ± 5.4	13.8 ± 2.6^{ab}	13.8 ± 2.5^{ab}
Work rate at ventilatory threshold (W)	84.8 ± 25.2	92.5 ± 31.8	77.5 ± 18.0^b	78.6 ± 18.8^b
Heart rate at ventilatory threshold (beats/min)	103.8 ± 12.2	104.7 ± 13.3	106.2 ± 10.3	107.7 ± 11.6
Women				
Number of subjects	8	97	38	275
Oxygen uptake at ventilatory threshold (ml/kg/min)	14.4 ± 5.0	13.2 ± 3.3	11.5 ± 1.8^{ab}	12.4 ± 2.1
Work rate at ventilatory threshold (W)	70.0 ± 27.0	53.2 ± 17.3^a	49.3 ± 13.5^a	50.3 ± 12.8^a
Heart rate at ventilatory threshold (beats/min)	105.6 ± 13.3	104.1 ± 12.0	106.3 ± 11.2	108.2 ± 11.7^b

Mean \pm SD

^a $p < 0.05$ versus cigarette smoking (+), exercise habits (+)

^b $p < 0.05$ versus cigarette smoking (-), exercise habits (+)

Fig. 1 Simple correlation analysis between the number of cigarettes smoked per day and oxygen uptake at ventilatory threshold (a men, b women), and between the Brinkman Index and oxygen uptake at ventilatory threshold (c men, d women)



among 1,393 men over 7 years. In this study, we solely evaluated the relationship between cigarette smoking and aerobic exercise level defined by VT in the Japanese. Exercise habits were closely linked to cigarette smoking in men, and the differences of parameters at VT between subjects with and without cigarette smoking were attenuated after adjusting for age and exercise habits. However, in women without exercise habits, oxygen uptake at VT in women with cigarette smoking was significantly lower than that in women without, after adjusting for age. In addition, we compared oxygen uptake at VT among subjects with and without cigarette smoking and exercise habits, and found that oxygen uptake at VT in group B was highest among four groups in men. Oxygen uptake at VT in group C was lowest among four groups in both sexes. Taken together, a combination of promoting exercise habits and prohibiting cigarette smoking might be considered for improving aerobic exercise level, especially in women.

Potential limitations still remain in this study. First, our study was a cross-sectional and not a longitudinal study. Second, 407 men and 418 women in our study voluntarily underwent measurements; they were therefore more likely to be health conscious compared with the average person. Third, we could not show a clear relation between cigarette smoking and oxygen uptake at VT. Fourth, the relationship between cigarette smoking and exercise habits was not noted in women. The low prevalence of subjects with exercise habits and cigarette smoking might affect the results. However, it seems reasonable to suggest that prohibiting smoking and promoting exercise habits might

result in amelioration of aerobic exercise level in some Japanese. Sandvik et al. [21] reported that physical fitness was a graded, independent, long-term predictor of mortality from cardiovascular causes in healthy, middle-aged men. To show this, further prospective studies are needed in the Japanese.

Acknowledgments This research was supported in part by Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan.

References

1. The National Nutrition Survey in Japan. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/dl/h1225-5j.pdf>. Accessed 3 April 2010 (in Japanese).
2. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ*. 1994;209:937–9.
3. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*. 1973;35:236–43.
4. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:22A–31A.
5. Miyatake N, Saito T, Wada J, Miyachi M, Tabata I, Matsumoto S, et al. Comparison of ventilatory threshold and exercise habits between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Prac*. 2007;77:314–9.
6. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, Nishii K, Makino H, Numata T. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. *Intern Med*. 2006;45:1039–43.
7. Committee to evaluate diagnostic standards for metabolic syndrome. Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005;94:794–809 (in Japanese).

8. Brinkman GL, Coates EO Jr. The effect of bronchitis, smoking and occupation on ventilation. *Ann Rev Respir Dis.* 1963;87: 684–93.
9. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:700–8.
10. Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wasserman K. Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol.* 1979;46:1039–46.
11. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 1986;60:2020–7.
12. The National Nutrition Survey in Japan. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/dl/h1225-5i.pdf> (in Japanese), Accessed 5 April 2010.
13. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J.* 1986;111:932–40.
14. Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S, Landry G. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO_{2max} . *J Appl Physiol.* 1989;66:2491–5.
15. Laustiola KE, Lassila R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased β -adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers. A study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation.* 1988;78:1234–40.
16. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295:573–7.
17. Hirsch GL, Sue DY, Wasserman K, Robinson TE, Hansen JE. Immediate effects of cigarette smoking on cardiorespiratory responses to exercise. *J Appl Physiol.* 1985;58:1975–81.
18. Marti B, Abelin T, Minder CE, Vader JP. Smoking, alcohol consumption, and endurance capacity: an analysis of 6500 19-year-old conscripts and 4,100 joggers. *Prev Med.* 1988;17: 79–92.
19. Rotstein A, Sagiv M, Yaniv-Tamir A, Fisher N, Dotan R. Smoking effect on exercise response kinetics of oxygen uptake and related variables. *Int J Sports Med.* 1991;12:281–4.
20. Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E. Long term effects of smoking on physical fitness and lung function: a longitudinal study of 1393 middle aged Norwegian men for seven years. *BMJ.* 1995;311: 715–8.
21. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med.* 1993;25:533–7.