

発見動機は肺癌手術成績に影響するか？ 特に他疾患診療中の発見肺癌について

松本英彦¹・小川洋樹¹・豊山博信¹・
柳 正和¹・西島浩雄¹・愛甲 孝¹

要旨 **目的・方法**．1973年より1999年までに当科において手術を施行した原発性肺癌636例について発見動機別に検診群(258例)、症状群(262例)、他疾患群(116例)の3群に分類し各々の特徴について検討した。**結果**．検診群は症状群・他疾患群と比較して年齢が若く男性の割合・喫煙指数・術後の心・肺合併症の発生も少なく他病死例も低頻度であった．一方症状群は検診群・他疾患群と比較して扁平上皮癌・進行癌・非完全切除例が多数で術後の心・肺合併症発生率が高く他病死例も多く、他疾患群の特徴として患者側因子は症状群と類似し、腫瘍側因子は検診群と類似していた．全死因で検討すると検診群、他疾患群、症状群の順に予後は良好であったが他病死をうち切りとすると検診群と他疾患群との予後の差は消失したことから、他疾患観察中の肺癌発見症例の中にも検診発見例と同頻度の治癒可能な症例が存在すると考えられる．しかし一方で検診群でも縦隔リンパ節転移陽性例、Stage III・IVの進行癌症例が存在していた。**結論**．今後は肺癌検診のいっそうの精度向上とともに、日常診療における胸部写真を有効利用しわずかな異常も見逃さずCTを撮影するなどの一般の医療機関への啓蒙も重要と思われる．(肺癌．2002;42:17-22)

索引用語 肺癌，発見動機，集団検診，他疾患

Does the Difference in the Method of Detecting Lung Cancer Affect the Patient's Prognosis? Especially With Regard to Lung Cancer Discovered During Medical Examinations for Other Diseases

Hidehiko Matsumoto¹ ; Hiroki Ogawa¹ ; Hironobu Toyoyama¹ ;
Masakazu Yanagi¹ ; Hiroh Nishijima¹ ; Takashi Aikou¹

ABSTRACT **Objective and Methods.** To evaluate the prognostic difference in the detection method of lung cancer, the clinicopathologic features of 636 lung cancer patients were analyzed. We classified them into 3 groups according to the discovery method of their lung cancer: mass screening group(n = 258), symptomatic group(n = 262) and those patients who were discovered during medical examinations for other diseases(other disease group)(n = 116). **Results.** We compared the mass screening group and symptomatic group: both the mean age and smoking index were lower in the mass screening group than in the symptomatic group. Furthermore, lower frequencies of heart-lung complications were observed in the mass screening group than in both the symptomatic group and the other disease group. Serum CEA level, the incidence of advanced cases, the frequency of squamous cell carcinoma cases, and postoperative complications were higher in the symptomatic group than in both mass screening group and the other disease group. That is to say, the features of the other disease group were similar to that of the symptomatic group with regard to patients' back-

¹ 鹿児島大学第一外科．

別刷請求先：松本英彦，鹿児島大学第一外科，〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1.

¹First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Japan.

Reprints: Hidehiko Matsumoto, First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima 890-8520, Japan.

Received September 25, 2001; accepted November 19, 2001.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

ground, and to the mass screening group in relation to disease background. The mass screening group showed better outcome than that of the other disease group and symptomatic group. However when death due to unrelated diseases (respiratory failure, cardiac failure etc) was excluded, there was no significant difference in the outcome between the mass screening group and the other disease group. Therefore, it can be considered that the incidence of curable lung cancer in the other disease group is the same as it is in the mass screening group. **Conclusion.** We must make more efforts to improve the accuracy of mass screening for lung cancer. Furthermore, general medical institutions should have more training in the interpretation of chest x-rays and perform chest CT whenever there are any abnormalities in chest x-rays. (JJLC. 2002;42:17-22)

KEY WORDS Lung cancer, Method of detection, Mass screening, Other disease

はじめに

原発性肺癌は無症状の時期での発見が切除率・生存率を向上させると言われており、実際に検診で発見される肺癌患者の予後は症状発見例よりも良好であるが^{2,3}一方で他疾患の精査・加療中に偶然発見される無症状肺癌の増加も治療成績の向上につながるとの報告もみられる。¹本邦では1987年より老人保健法に肺癌集団検診が取り入れられ発見肺癌数も次第に増加し、さらに外科療法、放射線療法、化学療法の治療成績も向上しているにもかかわらず肺癌死亡者数は増加の一途をたどっており、無症状発見の肺癌症例の増加が非切除例を含む肺癌全体の治療成績を向上させ死亡者数を減少させるかどうかはいまだに不明である。

今回は当科で切除された肺癌症例をその発見動機から分類し、非検診による無症状発見例つまり他疾患診療中に発見された肺癌の特徴を分析することにより、日常診療における肺癌の早期発見の努力が手術成績に影響を与えるかどうかについて検討した。

対象と方法

対象は1999年12月までに当科で手術を受けた原発性肺癌636例である。全症例を発見動機別に検診(健診・人間ドックを含む)発見症例で症状のない群(以下検診群258例)、検診発見で症状を有する群または肺癌と関連する症状を有する群(以下症状群262例)、他疾患精査中・検査中の偶然発見例または肺癌と関連のない症状を有する群(以下他疾患群116例)の3群に分類した。なお、他疾患精査中・検査中の内訳は術前・術後胸部X線写真(28例)、循環器疾患精査加療中(23例)、呼吸器疾患精査加療中(15例)、胃透視・CEA上昇の精査中(6例)などが含まれた。さらに胸部X線で異常がなく胸部CTのみで発見された症例が2例(甲状腺癌術後の右上葉腺癌と胃癌術後の右下葉扁平上皮癌)もみられた。また2cm以下の腺癌でGGOを呈するNoguchi⁴ type A・Bは検診群で6例、他疾患群では4例みられた。なお2群

間の比較には χ^2 検定を、生存曲線はKaplan-Meierを、有意差検定にはGeneralized Wilcoxon Testを用いた。

結果

1. 患者側因子

検診群は症状群と比較して男性の割合と喫煙指数が有意に少なく、他疾患群と比較して有意に年齢が若かった。さらに症状群・他疾患群と比べて肺機能も良好で術前の体重減少や術前後の心・肺合併症も少なく他病死例も低頻度であった。一方症状群は検診群・他疾患群と比較して非完全切除例のしめる割合が多く、術前の肺機能(特に1秒率)が低値で術後の心・肺合併症発生率が高く他病死例も多かった(Table 1)。

2. 腫瘍側因子

症状群は検診群・他疾患群と比べて有意に扁平上皮癌が多く、血中CEAも高値で、腫瘍径も大きくdoubling timeも短かった(Table 2)。さらにTN分類でもT1あるいはN0症例が有意に少なく、その結果IA期の頻度も18.3%と検診群の38.8%、他疾患群の37.9%に比べて有意に少なかった。一方、他疾患群はT1が44.0%、T2が37.1%、N0が65.5%の頻度でその結果I期の占める割合が56.9%と検診群の55.1%よりも高かった。

しかし検診群でも26例(10.1%)のT4症例、57例(22.1%)の縦隔リンパ節転移陽性例、80例(31%)のIII・IV期症例が認められ、他疾患群の41例(35.4%)と同様に少なからず進行癌が含まれていた(Table 3)。

まとめると、他疾患群の特徴として患者側因子は症状群と類似し、腫瘍側因子は検診群と類似していると考えられた。

3. 3群の予後

すべての死因で検討すると検診群の5年生存率52.4%、10年生存率36.7%、他疾患群は42.7%、29.6%、症状群は32.6%、21.3%であり、症状群は他の2群に比べて有意に予後不良であった(Figure 1)。しかし他病死をその時点での打ち切りとして検討すると、検診群の5生率は62.7%、10生率53.8%、他病群は63.0%、53.0%と

Table 1. Characteristics of patients

	Mass screening group (n = 258)	Symptomatic group (n = 262)	Other disease group (n = 116)
Gender (M : F)	155 : 103 (60.1%)	208 : 54 (79.4%)	83 : 33 (71.6%)
Average age	62.3 ↑	63.3	65.0 ↑
	p = 0.02		
Brinkman Index	480	770	740
BWI(Kg)*	0.51	1.50	1.21
%VC	100.4	96.4	97.7
FEV1.0%	74.1	69.7	73.4
Preoperative complication †	105(40.7%)	123(46.9%)	64(55.2%)
Postoperative complication †	57(22.1%)	122(46.6%)	32(27.6%)
Curability			
Complete	234(90.7%)	201(76.7%)	105(90.5%)
Incomplete	23(8.9%)	58(22.1%)	9(7.8%)
Outcome			
Alive	105(40.7%)	55(21.0%)	46(39.7%)
Death due to lung cancer	102(39.5%)	123(46.9%)	39(33.6%)
Death due to unrelated diseases	51(19.8%)	84(32.1%)	31(26.7%)

*Body weight loss.

† Cardiopulmonary complication.

Table 2. Patient Characteristics

	Mass screening group	Symptomatic group	Other disease group
CEA	8.0	22.4	7.0
Histologic type	p < 0.0001		
Adeno*	192(74.4)	114(43.5)	71(61.2)
SCC†	43(16.7)	111(42.4)	27(23.3)
Small cell	8	5	7
Tumor size(cm)	p = 0.002		
-2	66(25.6)	39(14.9)	25(21.6)
2.1-3	95(36.8)	55(21.0)	41(24.4)
3.1-	97(37.6)	168(64.1)	50(43.1)
(Average)	3.1 ↑	4.6 ↑	3.3 ↑
	p < 0.0001		
Doubling time (Days)	375	258	353

*Adenocarcinoma.

† Squamous cell carcinoma.

Table 3. T, N factors and pathological stage

	Mass screening group	Symptomatic group	Other disease group
T Factor			
T1	137(53.1)	73(27.9)	51(44.0)
T2	78(30.2)	92(35.1)	43(37.1)
T3	17(6.6)	45(17.2)	8(6.9)
T4	26(10.1)	52(19.8)	14(12.1)
N Factor			
N0	164(63.6)	126(48.1)	76(65.5)
N1	37(14.3)	47(17.9)	11(9.5)
N2,3	57(22.1)	89(34.0)	29(25.0)
pStage			
IA	100(38.8)	48(18.3)	44(37.9)
IB	42(16.3)	39(14.9)	22(19.0)
IIA	15(5.8)	11(4.2)	3(2.6)
IIB	21(8.1)	42(16.0)	6(5.2)
IIIA	41(15.9)	53(20.2)	22(19.0)
IIIB	29(11.2)	55(21.0)	13(11.2)
IV	10(3.9)	14(5.3)	6(5.2)

*p < 0.001.

両群間の差が消失した (Figure 2). さらに, 病理病期 I 期および III・IV 期の完全切除例において 3 群の予後を比較すると 3 群のいずれにも有意差がなかった (Figure 3, 4).

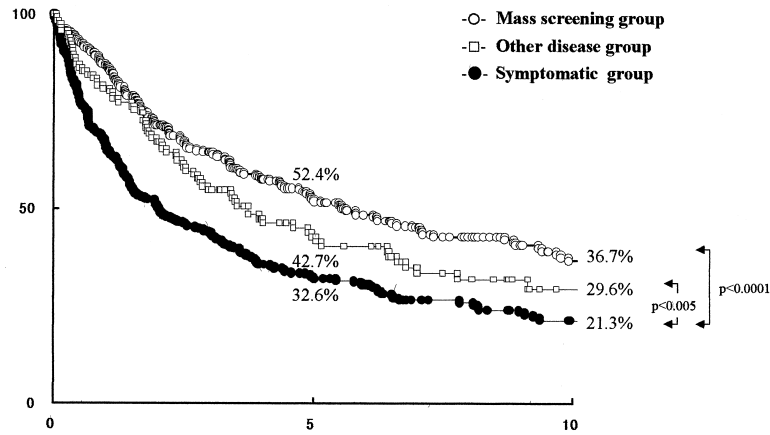


Figure 1. Survival curves according to the reasons for detection of lung cancer. Mass screening group showed better outcome than the other disease group and the symptomatic group.

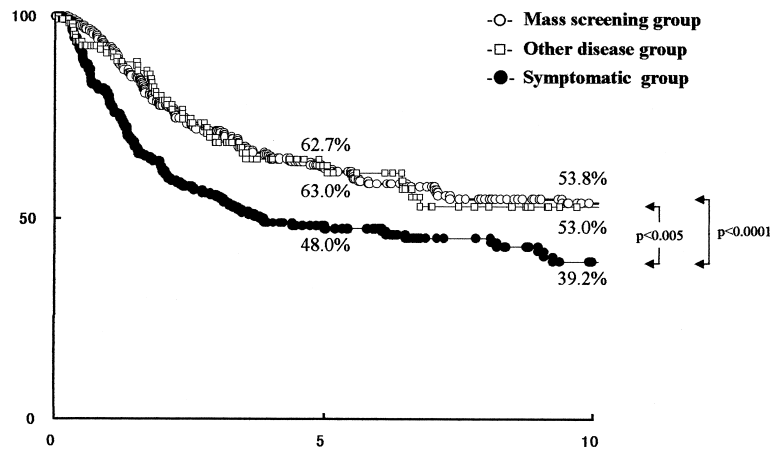


Figure 2. Survival curves according to the reasons for detection of lung cancer. Other disease group showed an outcome similar to that of the mass screening group, Deaths due to unrelated diseases are excluded.

考 察

無症状の時期で発見される肺癌は比較的早期の症例が多く、その結果治療成績は症状発見症例よりも良好であるとの報告が多いが、無症状発見の肺癌症例の増加が肺癌全体の死亡者数を減少させるか否かは不明である。今回は無症状発見肺癌のうち検診以外で発見された肺癌の特徴について手術症例を対象に解析し、他疾患治療中に発見される肺癌症例が手術成績に影響を与えるかどうかについて検討した。

まず、対象となった患者背景では、患者側因子として検診群は症状群・他疾患群に比べて年齢も若く女性が多く喫煙指数も低く体重減少も少なかったが、これは集団

検診を受ける対象として無症状で各種の疾病に罹患していない女性が多いという bias のためであろう。鹿児島県の肺癌検診の統計でも平成 11 年度の受診者は男性 34642 人、女性 58807 人で、昭和 62 年から平成 11 年までの総受診者数が男性 325540 人、女性 531014 人と遙かに女性の受診者が多い。一方、腫瘍側因子では症状群は検診群・他疾患群に比べて扁平上皮癌が多く CEA も高値で腫瘍径も大きく doubling time も短く、病理病期 I 期あるいは n0 症例が有意に少なかった。つまり他疾患群は患者側因子として症状群と類似し、腫瘍側因子としては検診群と似通っていた。これは、自覚症状で発見される症例は通常発見時の腫瘍径が大きく doubling time が短く進行が早いいため病期 I 期が少なく早期発見が困難であ

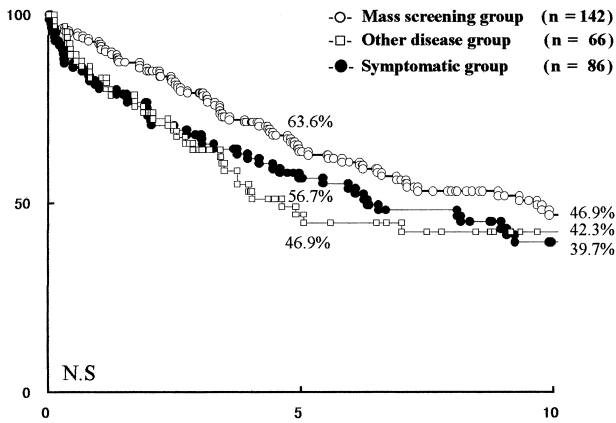


Figure 3. Survival curves according to the reasons for detection of lung cancer (Stage I, Complete resection cases)

るため検診発見網から漏れやすく症状群に分類されるが、発育速度の緩やかな肺癌は検診や他疾患発見でも対応できる (length bias) という事実⁵と矛盾しないことを表している。

癌の二次予防である検診では当然のことながら癌罹患率を減少させることはできず、早期発見・治療により死亡者数を減少させることを目的としているので、理論上の評価は総死亡数の減少と致死率の低下である。しかし肺癌検診については、胃癌・大腸癌と比べて効果が薄いと云われ、Mayo Lung Project^{6,7}の Randomized Control Trial で肺癌死亡率の低下がみられずその有効性が否定された。本邦でも発見肺癌患者数の増加にもかかわらず肺癌死亡者数は増加の一途をたどっており、肺癌検診の有効性については「あってもわずか」との評価がなされたが、⁸さらに1998年度からの一般財源化により法的な規制もなくなり肺癌検診をやめる各市町村が相次いでいる。Eddy⁹も Overdiagnosis bias により検診群で発見された肺癌は病理学的に肺癌と診断されても実際は致死性ではない腫瘍が含まれている可能性があるため総死亡者数が減少しないと報告した。しかし、一方で肺癌では良性のように経過する生物学的な証拠は存在しないこと、¹⁰肺癌以外の死亡例の病理解剖時に偶然合併する肺癌は4%未満とほとんど存在しないこと¹¹などから、overdiagnosis bias は存在しないとも云われている。また、成毛班による case-control study によると肺癌検診では肺癌死亡率を28%減少させると報告され、¹²塚田らも length bias を補正することによる現行の肺癌検診の有効性を示唆し、¹³佐川らも self-selection bias にかかわらず肺癌の死亡リスクは減少すると報告した。¹⁴また Strauss も Mayo Lung Project について lead time bias, overdiagnosis bias, length bias を検討した結果、肺癌のスクリーニングには意義があると報告した。¹⁵従って様々な bias

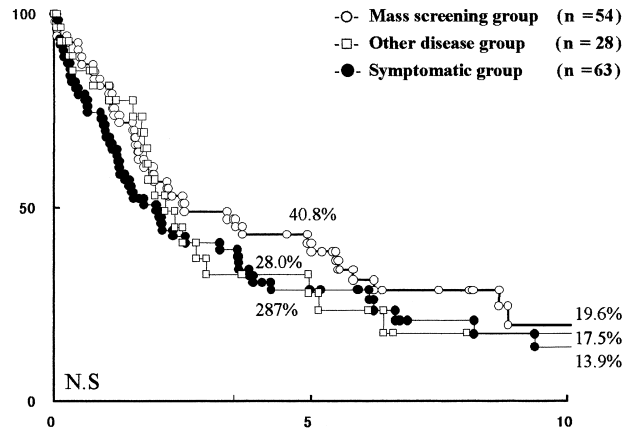


Figure 4. Survival curves according to the reasons for detection lung cancer (Stage III · IV, Complete resection cases)

を消去しない限り検診の意義を論ずることはできず、検診の意義についてはいまだに controversial であり、現状では肺癌検診を全面的に肯定はできないが否定する事もできないと思われる。

次に、予後であるが全死因で検討すると検診群、他疾患群、症状群の順に予後は良好であった。最近の報告でも検診発見肺癌は他の2群に比べて予後良好と云われており、^{2,3}切除例全体の5年生存率も40~60%と報告されている。^{5,16,17}しかし、他病死をその時点でうち切りとして検討すると検診群と他疾患群との予後の差は消失し、他疾患群の手術成績が検診群と遜色なかったことは他疾患経過観察中の肺癌発見症例にも検診発見例と同頻度の早期症例が存在し、他疾患群における腫瘍側因子が検診群と似通っていたこと (Table 2) を裏づける結果だと思われる。さらに病理病期 I および III · IV に限定すると3群の予後の有意差が消失したことは、当然のことであるが発見動機が手術成績に影響を与えるのではなく、それぞれの集団に含まれる対象患者の背景や早期の治療可能な症例が含まれる割合の差が主な理由であると考えられた。一方検診群でも10%のT4症例、22%の縦隔リンパ節転移陽性例、31%のStage III · IV期症例が認められたことは、現行の検診では少なからず進行癌症例が存在しそれらが検診発見肺癌の予後を引き下げていると考えられる。検診の目的はより早期の治療可能な状態での癌の発見であり、石川ら²も述べているように肺癌死亡者数の減少のためには新しい治療法の開発もさることながら、検診の精度管理も重要な課題である。現在CTの検診への導入も試みられ、有用性を示唆する報告も散見されるが、^{18,19}費用や被爆量の問題、処理人数が少ないこと、医療機関(読影者)の労力の増加などが問題点であり、さらに従来胸部単純写真による検診発見網では見逃されてきた進展の早い肺癌症例を早期に発見できるか

否かは未知数である。

今回の検討で、他疾患群にも検診発見例と同頻度の早期の治癒可能症例が存在しその手術成績も検診群と遜色なかったことから、今後は肺癌検診のいっそうの精度向上とともに、日常診療において胸部 X 線写真を有効利用しわずかな異常も見逃さず CT を撮影するなどの一般医療機関への啓蒙も重要と思われる。

本論文の要旨は第 41 回日本呼吸器学会総会（東京都）で発表した。

REFERENCES

1. 木村文平, 城所達士, 橋爪 満, 他. 東京の地域病院における原発性肺癌患者の発見動機別の切除成績. *肺癌*. 1999;39:241-250.
2. 石川博一, 佐藤浩昭, 内藤隆志, 他. 茨城県下 9 医療機関における肺癌 1100 例の検討; 特に検診発見例に関する臨床的検討. *肺癌*. 1996;36:885-891.
3. 清水信義, 安藤陽夫, 寺本 滋, 他. 最近の集団検診発見肺癌の手術成績 自覚症状発見群との比較. *肺癌*. 1992;32:37-43.
4. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
5. 田村哲生, 山下英敏, 筒井大八, 他. 高知県宿毛市の肺癌検診の有用性の評価; 検診受診歴を考慮した length bias 除去の試み. *肺癌*. 1995;35:735-747.
6. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67:1155-1164.
7. Taylor WF, Fontana RS, Uhlenhopp MA, et al. Some results of screening for early lung cancer. *Cancer*. 1981;47:1114-1120.
8. 久道 茂. がん検診の有効性評価に関する研究班報告書. 東京: 日本公衆衛生協会; 1998.
9. Eddy D. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1989;111:232-237.
10. McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK. Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise". *Chest*. 1986;90:520-523.
11. 稲葉 裕. 厚生省がん研究助成金による研究報告集. 平成 7 年度. 東京: 国立がんセンター; 1995:197-202.
12. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer*. 1992;50:230-237.
13. 塚田祐子, 横山 晶, 栗田雄三, 他. 検診成績と地域がん登録の照合による肺がん検診の評価と検診間発見肺癌の検討. *日呼吸会誌*. 2000;38:501-508.
14. 佐川元保, 斉藤泰紀, 佐藤雅美, 他. 宮城県における肺がん集団検診の死亡リスク減少効果; 2 つの症例対照研究を比較して. *肺癌*. 2001;41:299-303.
15. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ, et al. Screening for Lung Cancer. Another Look; A different View. *Chest*. 1997;111:754-768.
16. 岡田長保, 住田良夫, 高島康治, 他. 検診発見肺癌の特徴をその問題点; 兵庫県津名郡における肺癌検診の現状検証を通して. *肺癌*. 1997;37:143-150.
17. 古川次男, 吉田猛朗, 山田穂積, 他. 老人保健法に基づく佐賀県肺癌検診; 5 年間の実体と成績. *日胸*. 1994;53:187-192.
18. 金子昌弘. 肺癌早期発見のための検診システム. *呼吸*. 1994;13:862-867.
19. 飯沼 武, 館野之男, 松本 徹. 胸部検診 CT (LSCT) による肺がん検診の死亡率減少効果 overdiagnosis を考慮した場合. *日胸*. 2001;60:284-290.