

画像発見肺癌の手術成績

— 検診の意義とその限界 —

松岡隆久^{1,2}・上田和弘¹・須藤学拓¹・田中俊樹¹・
坂野 尚¹・金田好和¹・野島真治¹・濱野公一¹

要旨 — **目的・方法.** 原発性肺癌 362 例を発見動機別に, 集団検診・他疾患の経過観察中に胸部 X 線写真で発見された 225 例 (画像発見群) と呼吸器・全身症状を発現した 137 例 (症候発現群) の 2 群に分け, 画像発見症例の臨床病理学的特徴及び画像発見の外科的手術に及ぼす影響を知ることを目的に比較検討した. **結果.** 画像発見群では症候発現群に比べて腫瘍径が小さく, 喫煙指数も少なく, T1 症例・N0 症例・扁平上皮癌以外の症例・完全切除症例・葉切除以下の症例が多かった. 全症例の予後を多変量解析すると性別, 喫煙指数, T 因子, N 因子, 根治度のみならず発見動機も有意な予後規定因子であった. 喫煙指数別, T 因子別, N 因子別, 術式別, 組織型別の層別解析では喫煙指数 800 以上の症例・T1 症例・N0 症例・葉切除以下の症例・扁平上皮癌以外の症例においてのみ発見動機は有意な予後規定因子であった. **結論.** 1) 画像発見群の方が早期の症例が多かった. 2) 画像発見は早期の症例においてのみ予後規定因子であった. 3) 画像発見は拡大切除を要する症例や扁平上皮癌症例においては予後規定因子とはならなかった. (肺癌. 2005;45:229-234)

索引用語 — 肺癌, 発見動機, 検診, 多変量解析, 手術成績

Surgical Outcome in Patients With Primary Lung Cancer Detected by Mass Screening and During Medical Examinations for Other Diseases

Takahisa Matsuoka^{1,2}; Kazuhiro Ueda¹; Manabu Sudou¹; Toshiki Tanaka¹;
Hisashi Sakano¹; Yoshikazu Kaneda¹; Shinji Noshima¹; Kimikazu Hamano¹

ABSTRACT — **Objective and Methods.** We retrospectively evaluated the differences of clinicopathological features and surgical outcome with regard to whether the lung cancer was detected by chest X-ray (CXR) without symptoms or by mainly respiratory symptoms. We classified 362 patients with lung cancer into 2 groups. In the mass screening and other disease group (n = 225), their lung cancers were discovered by CXR mass screening or during medical examinations for other diseases. In the symptomatic group (n = 137), their lung cancers were detected following the appearance of respiratory symptoms. **Results.** There was no significant difference in the age or gender between the two groups. Both tumor size and smoking index were lower, and pathological T1 (pT1) disease, pathological N0 (pN0) disease, partial resection or lobectomy, non-SCC (squamous cell carcinoma) and complete resection cases were more frequent in the mass screening and other disease group than in the symptomatic group (p < 0.01). A multivariate analysis of survival revealed that gender, smoking index, T-factor, N-factor, curativity and the detection method were significant

¹山口大学第一外科 (呼吸器外科); ²現 独立行政法人国立病院機構山陽病院外科.

別刷請求先: 松岡隆久, 独立行政法人国立病院機構山陽病院外科, 〒755-0241 山口県宇部市東岐波 685 (e-mail: matsuoka@sanyou-dr.jp).

¹First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Japan; ²Department of Surgery, National Hospital Organi-

zation, National Sanyo Hospital, Japan.

Reprints: Takahisa Matsuoka, Department of Surgery, National Hospital Organization, National Sanyo Hospital, 685 Higashikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan (e-mail: matsuoka@sanyou-dr.jp).

Received February 3, 2005; accepted March 29, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

prognostic factors ($p < 0.05$). Histology, operative method, differentiation, operative side and tumor location were not significant prognostic factors. According to the subset analysis, the detection method was a significant prognostic factor in patients with a smoking index of more than 800, pT1 disease, pN0 disease, partial resection or lobectomy and non-SCC cases ($p < 0.01$), but it was no significant in patients with a smoking index of less than 800, advanced disease, extended resection and SCC cases. **Conclusion.** 1) Early stage lung cancer were more frequent in the mass screening and other disease group. 2) The detection method was a significant prognostic factor in early stage lung cancer. 3) The detection method was not a significant prognostic factor in the extended resection and SCC cases. (*JJLC*. 2005;45:229-234)
KEY WORDS — Primary lung cancer, Detection method, Mass screening, Multivariate analysis, Surgical outcome

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いわれており、実際検診で発見される肺癌患者の予後は症状発見肺癌よりも良好である。また、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されている。本邦でも1987年より集団検診が始まり、発見肺癌数も増加し外科治療・化学療法・放射線療法の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しており、画像発見肺癌症例の増加が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はいまだに controversial である。そこで今回我々は当科で経験した画像発見肺癌の手術成績から検診の意義を検討し、検診に関する最近の報告と合わせて

考察を加えた。

対象と方法

1988～2002年までに当科にて手術が施行された原発性肺癌362症例を、集団検診あるいは他疾患の経過観察中に胸部X線写真で発見された225例(画像発見群)と呼吸器・全身症状を発現した137例(症候発見群)の2群に分け、画像発見症例の臨床病理学的特徴及び画像発見が外科的手術に及ぼす影響を知ることを目的に retrospective に比較検討した。

137例の症候発見群の症状内訳は痰・血痰合わせて80例、咳嗽66例、胸痛23例、発熱12例、その他14例のべ185症状であった。

臨床病理学的因子としては年齢、性別、発見動機、喫

Table 1. Patient Characteristics

Variables	Mass screening + other disease group (n = 225)	Symptomatic group (n = 137)	p-value
Age (years)	65.2 ± 9.5	64.5 ± 9.1	N.S.
Sex			
male	140 (62%)	100 (73%)	
female	85 (38%)	37 (27%)	N.S.
Smoking index	578 ± 38.5	775 ± 56.8	< 0.01
Tumor size (mm)	27.5 ± 15.4	41.5 ± 19.9	< 0.01
Histology			
SCC	47 (21%)	56 (41%)	
non-SCC	178 (79%)	81 (59%)	< 0.01
pT-status			
pT1	147 (65%)	42 (31%)	
≥ pT2	78 (35%)	95 (69%)	< 0.01
pN-status			
pN0	177 (79%)	68 (50%)	
≥ pN1	48 (21%)	69 (50%)	< 0.01
Surgery			
≤ lobectomy	208 (81%)	101 (74%)	
extended resection	19 (19%)	36 (26%)	< 0.01
Curativity			
complete resection	212 (94%)	111 (81%)	
incomplete resection	13 (6%)	26 (19%)	< 0.01

SCC: squamous cell carcinoma, non-SCC: adenocarcinoma, large cell carcinoma and small cell carcinoma.

Table 2. Cox's Multivariate Analysis in Patients With Primary Lung Cancer

Variables	No.	Hazard ratio	95% CI	p-value
Method detection				
symptomatic	137	1	reference	
mass screening + other disease	225	0.489	0.309-0.773	< 0.05
Smoking index				
≥ 800	155	1	reference	
< 800	207	0.632	0.406-0.985	< 0.05
Sex				
male	240	1	reference	
female	122	0.539	0.458-0.782	< 0.05
Age				
< 75	312	1	reference	
≥ 75	50	1.007	0.986-1.028	N.S.
Histology				
SCC	103	1	reference	
non-SCC	259	1.381	0.881-1.415	N.S.
Differentiation				
por.	81	1	reference	
mod. or well	281	1.102	0.687-1.766	N.S.
pT-status				
pT1	189	1	reference	
≥ pT2	173	1.813	1.222-2.045	< 0.05
pN-status				
negative (N0)	245	1	reference	
positive (≥ N1)	117	3.407	2.179-3.534	< 0.001
Surgery				
extended resection	55	1	reference	
lobectomy	307	0.634	0.387-1.039	N.S.
Operative side				
left	150	1	reference	
right	212	1.137	0.753-1.716	N.S.
Tumor location				
middle or lower lobe	170	1	reference	
upper lobe	192	1.171	0.765-1.794	N.S.
Curativity				
incomplete resection	39	1	reference	
complete resection	323	0.31	0.189-0.509	< 0.001

SCC: squamous cell carcinoma, por.: poorly, mod.: moderately.

煙指数, 腫瘍局在, 術側, 術式, 組織型, 分化度, 病理学的 T 因子, 病理学的 N 因子, 根治度の 12 項目を検討項目とした。

臨床病理学的因子の群間比較には t 検定・ χ^2 検定を用いた。年齢・喫煙指数・腫瘍径は平均値±SD で表した。予後因子解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で行い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

(1) 背景因子及び両群の比較

両群間において年齢・性別には有意差を認めなかった。画像発見群では症候発現群に比べ, 腫瘍径は有意に

小さく (28 ± 15 mm vs 42 ± 20 mm ; $p < 0.01$), 喫煙指数も少なかった (578 ± 38 vs 775 ± 56 ; $p < 0.01$)。病理学的 T 因子 (以下 pT) では pT1 が多く (65% vs 31% ; $p < 0.01$), 病理学的 N 因子 (以下 pN) では pN0 が多かった (79% vs 50% ; $p < 0.01$)。術式は葉切以下が多く (81% vs 74% ; $p < 0.01$), 根治度では完全切除が多かった (94% vs 81% ; $p < 0.01$)。組織型では扁平上皮癌以外の組織型が多かった (79% vs 59% ; $p < 0.01$) (Table 1)。

(2) Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析

全症例を対象とし Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。共変量は発見動機 (画像発見), 喫煙指数 (800 未満・800 以上), pT 因子 (pT1・pT2 以上),

Table 3. Subset Analysis of The Detection Method With Respect to Survival

Subsets	No.	Hazard ratio	95% CI	p-value
With smoking index \geq 800 patients*	155			
mass screening + other disease	90	0.35	reference	
symptomatic	65	1	0.181-0.695	< 0.01
With non-SCC patients †	259			
mass screening + other disease	178	0.36	reference	
symptomatic	81	1	0.204-0.620	< 0.01
With pT1 patients ‡	386			
mass screening + other disease	234	0.36	reference	
symptomatic	152	1	0.157-0.702	< 0.01
With pN0 patients §	245			
mass screening + other disease	177	0.32	reference	
symptomatic	68	1	0.156-0.663	< 0.01
With lobectomy patients	307			
mass screening + other disease	206	0.41	reference	
symptomatic	101	1	0.242-0.685	< 0.01

*adjustment for age, sex, histology, differentiation, pT-status, pN-status, surgery, operative side, tumor location and curativity.

† adjustment for age, sex, smoking index, differentiation, pT-status, pN-status, surgery, operative side, tumor location and curativity.

‡ adjustment for age, sex, smoking index, histology, differentiation, pN-status, surgery, operative side, tumor location and curativity.

§ adjustment for age, sex, smoking index, histology, differentiation, pT-status, surgery, operative side, tumor location and curativity.

|| adjustment for age, sex, smoking index, histology, differentiation, pT-status, pN-status, operative side, tumor location and curativity.

pN 因子 (pN0・pN1 以上), 組織型 (扁平上皮癌・扁平上皮癌以外), 術式 (葉切以下・拡大切除), 分化度 (高中分化・低分化), 性別 (男性・女性), 年齢 (75 歳未満・75 歳以上), 根治度 (完全切除・非完全切除), 術側 (右側・左側), 腫瘍局在 (上葉・下葉) とした. 発見動機・喫煙指数・pT 因子・pN 因子・性別及び根治度は有意な予後因子であった ($p < 0.05$). 画像発見症例・喫煙指数 800 以下の症例・女性の症例・完全切除症例では術後死亡の risk が低く, pT2 以上・リンパ節転移のある症例では術後死亡の risk が高かった (Table 2).

さらに画像発見の外科的手術に及ぼす影響を知るために諸因子別に層別解析 (subset analysis) を行った. その結果, 喫煙指数別解析では喫煙指数 800 以上の症例 (相対危険度 0.35; $p < 0.01$), pT 因子別解析では T1 症例 (相対危険度 0.36; $p < 0.01$), pN 因子別解析では N0 症例 (相対危険度 0.32; $p < 0.01$), 術式別解析では葉切以下の症例 (相対危険度 0.41; $p < 0.01$), 組織型別解析では扁平上皮癌以外の症例 (相対危険度 0.36; $p < 0.01$) において画像発見は有意な予後規定因子であった. 一方, 喫煙指数 800 以下の症例, pT2 以上の症例, リンパ節転移のある症例, 拡大切除を必要とした症例, 扁平上皮癌症例においては画像発見は有意な予後規定因子ではなかった (Ta-

ble 3).

まとめ

- 1) 画像発見群は症候発現群よりもより早期の肺癌症例が多かった.
- 2) 画像発見は早期の症例においてのみ予後規定因子であり, すなわち検診による恩恵を受けるのは早期症例に限られると思われる.
- 3) 画像発見は拡大切除を要する症例や扁平上皮癌症例においては進行度とは無関係に予後規定因子とはならず, 検診による恩恵は証明されなかった.

考察

有名な 1984 年発表の Mayo-Lung-Project (MLP) の Randomized-Trial¹ によれば単純 X 線写真による肺癌検診では対照群に比べて, 切除率・5 年生存率 (以下, 5 生率) は良好であったが肺癌死亡率の低下が見られずその有効性が否定された. その後, 他施設から様々な検診に関する報告がなされ, 本邦では成毛班による Case-Control-Study を筆頭にこれまで合計 6 つの症例対照研究²⁻⁷ が行われ, そのうちの 4 つで統計学的有意差をもって死亡減少効果が示され, 残りの 2 つでも死亡減少効果

を示唆する結果であった。欧米でも Strauss ら,⁸ Flehinger ら⁹ などから肺癌検診の有効性を示唆する論文が多数見られた。これまでの報告にもあるように様々な bias を消去しない限り結果の解釈には慎重を要するものと思われるが、適切な精度管理のもとに検診が行われれば死亡率減少に寄与する可能性があると思われる。

しかし、癌の二次予防である検診は早期発見・早期治療により死亡率を減少させることを目的としており癌罹患率そのものを減少させることはできないため、“検診の恩恵を受けることのできる症例は早期症例に限られる”という今回の我々の結果と合わせて考えると、肺癌死亡率を下げるには早期症例をいかに早く見つけるか（検診例のなかの早期症例の割合をいかに増やすか）にかかっていると思われる。

最近の報告でも検診発見肺癌は他疾患の経過観察中に見つかった肺癌や症状発現肺癌よりも予後良好であるといわれており、切除例全体の5生率も40～60%（全体の5生率は30～40%）と報告されている。¹⁰⁻¹³

検診発見肺癌の中にも10%のT4症例、20%の縦隔リンパ節陽性症例、30%のStage III・IV期症例が認められた¹⁴との報告もあり、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悪くしていると推測される。これに対しては新しい治療法の開発も大切であるが、検診の精度向上も重要であると思われる。本邦では1990年から低線量CT検診の導入が試みられ、これまでの報告¹⁵⁻²⁴では発見肺癌のうちStage Iが60～80%であり、発見時の平均腫瘍径は10～20mmと報告されている。5生率は全体で70～90%となっており従来の胸部X線による検診の5生率に比べて格段に良い結果である。これらから考えると“検診の恩恵を受けることのできる症例は早期症例に限られる”という我々の結果はCT検診導入を促す結果とも言える。

しかし、発見肺癌のみの成績ではやはり様々な bias の影響を受ける²⁵と考えられ、現時点ではまだどの程度肺癌死亡率を減少させることができるかのデータがないため、さらなる検討が必要であると思われる。そこで米国で2002年9月から肺癌高危険例を低線量CT群と胸部X線群に無作為割付し肺癌死亡率を比較するRandomized Control Trial (RCT)^{26,27}が開始されその報告が待たれる。

REFERENCES

- Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer*. 1991;67:1155-1164.
- Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. The Japanese

- Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer*. 1992;50:230-237.
- Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer*. 1999;23:77-85.
- Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A case-control-study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer*. 2001;92:588-594.
- Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2001;85:1326-1331.
- Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer*. 2001;34:325-332.
- Nakayama T, Baba T, Suzuki 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*. 2002;38:1380-1387.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ, et al. Screening for Lung Cancer. Another Look; a different view. *Chest*. 1997;111:754-768.
- Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, et al. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer*. 1993;72:1573-1580.
- 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例の検診:特に検診発見例に関する臨床的検討. *肺癌*. 1996;36:885-891.
- 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;35:37-43.
- 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.
- 岡田長保, 住田良夫, 高島康治, 他. 老人保険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.
- 松本英彦, 小川洋樹, 豊山博信, 他. 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. *肺癌*. 2002;42:17-22.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
- Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevits DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and finding from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- Sone S, Li F, Yang Z, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84:25-32.
- Henschke CI, Naidich DP, Yankelevits DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings from repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-159.
- Altorki N, Kent M, Pasmantier M, et al. Detection of early-

- stage lung cancer: computed tomographic scan or chest radiograph? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1053-1057.
21. 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;165:508-513.
 22. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol.* 2002; 20:911-920.
 23. 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.* 2002;122:15-20.
 24. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby D, et al. CT screening for lung cancer: the first ten years. *Cancer J.* 2002;8: 47-54.
 25. Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer.* 2001; 33:11-16.
 26. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest.* 2004;126:114-121.
 27. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;47:9-15.