

特 集

肺癌の予防医学の現況

獨協医科大学 呼吸器外科学

千田 雅之

はじめに

厚生労働省人口動態統計によれば¹⁾日本人の死因の1位は悪性新生物であり、平成20年には年間34万人の方が亡くなっており、そのうち肺癌は6万6千人を占める。肺癌は男性のがんの死因の1位であり、女性においても2007年から胃癌を追い越し死因の2位となった。今後、団塊の世代の癌年齢化に伴い、肺癌の爆発的増加が予想されているが、肺癌死亡を減少させるためには、治療法の進歩とともに、その一次予防、二次予防が特に重要である。本稿では、肺癌の予防医学の現況について概説する。

1. 肺癌の疫学

我が国の肺癌死亡は、1958年以降、男女ともに急速に増加しており、肺癌粗死亡率は、1958年には人口10万人あたり男性で6.5、女性で2.9であったが、2008年には人口10万人あたり男性で79.1、女性で28.3と増加した¹⁾。これは、男性で約12倍、女性で約10倍になったことになる(図1)。肺癌粗死亡率増加が著しいのは、わが国における人口の高齢化の影響が考えられる。

一方、各観察年の人口の年齢別分布の違いを補正した年齢調整死亡率(1985年の日本標準人口をもとに算出)でみた場合では、若干様相が異なる。1985年と2003年の比較では、男性で約4倍、女性で約3倍の増加にとどまっており、1990年頃より男女とも年齢調整死亡率の増加は鈍化してきている²⁾。さらに、1995年頃からは均衡あるいはむしろ若干の減少傾向が観察されている(図2)。これは、後に述べる禁煙対策などが効果を示してきたとも考えられるが、このように人口構成の変化を排除し年度ごとの比較をするには年齢調整死亡率が用いられる。しかし、現実には老年人口の爆発的増加に伴う高齢化社会を迎えており、人口構成は1985年とは既に大きくかわってきているのであって、肺癌死亡数が増加していることにはかわりはない。

組織型別に肺癌累積罹患率の年次推移を観察すると、扁平上皮癌に比べて、腺癌が相対的に増加していること

が、米国、ヨーロッパ、アジア諸国から報告されているが、わが国でも同様の傾向が観察されている。米国の地域がん登録である Surveillance Epidemiology and End result (SEER) で公開されている database を用いて、組織型別肺癌累積罹患率(0-74歳)を計算し、大阪府がん登録と比較した報告³⁾によると、1970年代から1990年代にかけて組織型別罹患率の変化は、米国のわが国よりも大きい。男性では、米国では扁平上皮癌が最も多い肺癌であったが、1990年代後半までには大きく減少し、日本と同程度となっている。腺癌は両国ともに増加しているが、日本より米国の方が罹患率は高く、増加の程度も急である。その結果、両国ともに、1990年代には腺癌の罹患率が扁平上皮癌を上回るようになり、腺癌が最も多い肺癌組織型となった。一方、小細胞癌は、米国では1980年代、日本では1990年代に入って減少に転じている。これら発癌に喫煙が関係する扁平上皮癌、小細胞癌は、禁煙活動が進んできている先進国では減少傾向にあるといえる。

2. 肺癌の一次予防

喫煙が様々な病期の危険因子であることは、これまで国内外から報告されてきた。日本では、国立がんセンターの平山ら⁴⁾が1965年から1982年にかけて行った、40歳以上の約26万人の追跡調査が知られている。この調査では、喫煙者群の死亡率は、非喫煙者群より総死亡では男女とも1.3倍、がん死亡では男性で1.7倍、女性で1.3倍高いことが示された。但し、これは25年前以上の調査であるため、たばこ以外の生活習慣の影響の調整が十分なされておらず、たばこ自体の影響なのか明確な区別が出来ないという限界があった。そこで、津金ら⁵⁾は生活習慣とがんなどの成人病発症との関連を明らかにするため、厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」において、全国約14万人の地域住民を対象とし全国11保健所と国立がんセンター・国立循環器病センター、大学、研究機関、医療機関などとの共同研究を行った。

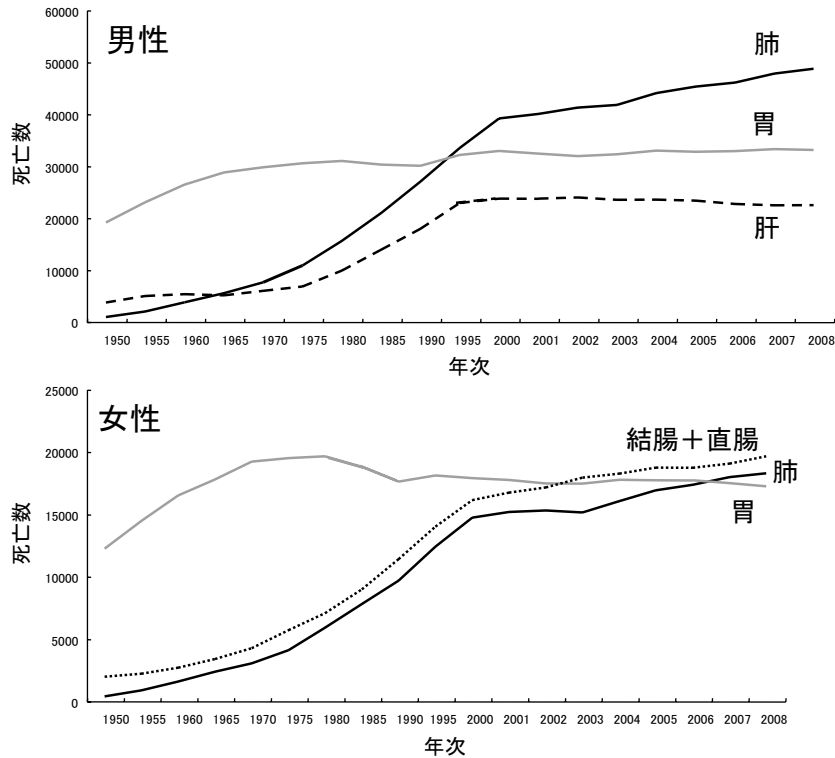


図1 わが国における肺癌粗死亡率の推移
 肺癌粗死亡率は男女とも増加しており，男性では1位，女性でも2位となった。

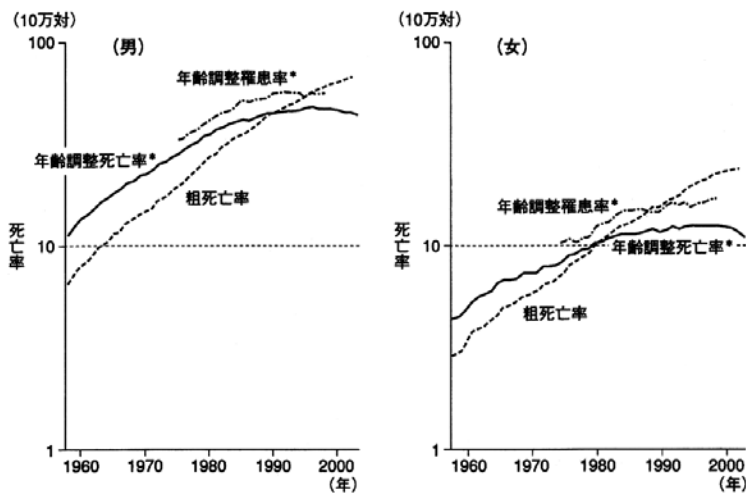


図2 わが国における年齢調整死亡率の推移
 1985年の人口をもとにした年齢調整死亡率では肺癌死亡は頭打ちとなっ
 てきている。(文献2より改変)

その詳細な検討⁶⁾によると，非喫煙者群に対する現在喫煙者の群の肺癌相対リスクは，男性で4.5倍，女性で4.2倍と有意に高かった(図3)。組織型別にみると，扁平上皮癌+小細胞癌については男性で12.7倍，女性で17.5倍，腺癌については男性で2.8倍，女性で2.0倍という結果であった。現在喫煙者群では，喫煙期間が長いほど肺癌相対リスクが大きかった。禁煙者群では，禁煙

後年数が長いほど肺癌相対リスクが小さかった。

近年，肺癌の中でも腺癌が他の組織型と比べて相対的に増加していることが，わが国を含め多くの国から報告されている。欧米では，喫煙の腺癌に対する相対リスクが近年4~19倍と増加している。これに対しわが国を含むアジア諸国から報告されている喫煙の腺癌に対する相対リスクは2~3倍と低い。この違いは明らかでない

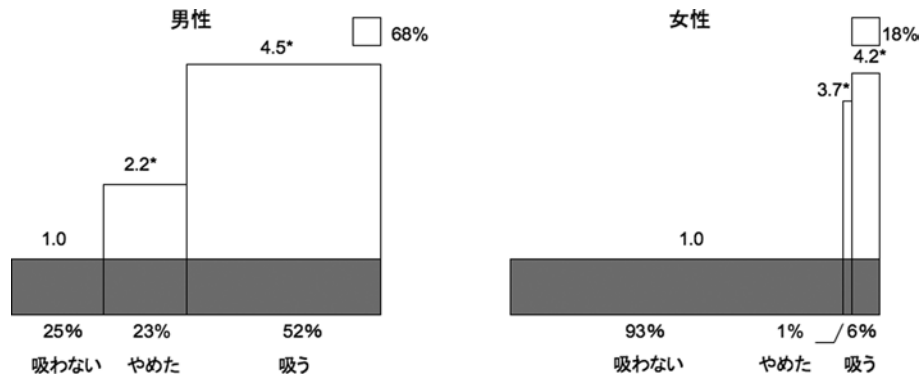


図3 喫煙者・禁煙者の非喫煙者に対する肺癌相対リスク
 喫煙者、禁煙者ともに有意に肺癌相対リスクは増加している。*: $p < 0.05$ (文献5より改変)

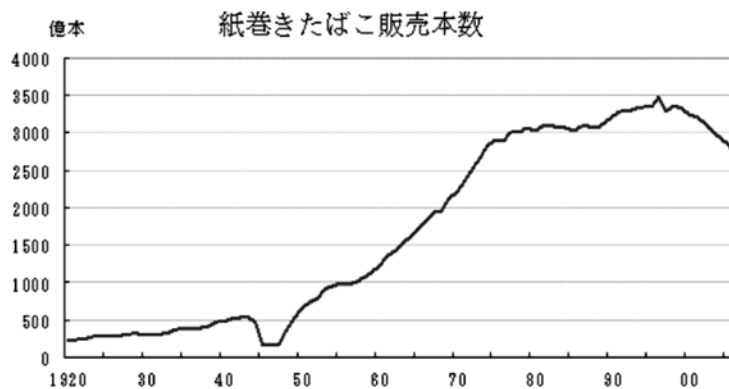


図4 紙巻きたばこ販売本数の推移
 紙巻きたばこ販売本数は1970年代頃から頭打ちとなっている。(文献9より改変)

が、欧米の研究に比べて喫煙開始年齢が遅いことなどから暴露量がより少ないこと、非喫煙者群の肺癌リスクが高いこと、喫煙以外の環境要因の影響、遺伝的感受性の低さなどが考えられている⁵⁾。禁煙が肺癌の一次予防に重要な位置を占めていることにはかわりはないが、腺癌については、喫煙以外の増加要因を検討することも今後の課題である。

さて、世界および日本での喫煙対策はどのようなのであろうか。2005年2月27日、たばこの規制に関する世界保健機関枠組み条約 (Framework Convention on Tobacco Control, 以下 FCTC) が発効した。世界保健機関 (WHO) によるたばこ対策の取り組みは1970年代に始まっているが、1995年の FCTC 作成の提案、1998年たばこのない世界構想 (Tobacco Free Initiative)⁷⁾ の提示と進み、2003年 WHO 総会での FCTC の承認へと至っている。FCTC は、国境を越える疾病の原因としてのたばこを国際的な枠組みの中で対策を進めようというもので、非喫煙者をたばこの煙から守り、特に女性、子どもを喫煙習慣から遠ざけることを主な柱としている。先進国ではすでにたばこの使用状況は減少傾向を示しているが、たばこ産業は途上国へと市場を拡大

しており、特にこれらの国での喫煙対策は重要かつ急務である⁸⁾。

そもそもたばこはコロンブスの新大陸発見に端を発してヨーロッパに持ち込まれた。当時の貴族社会に、頭痛に効く「薬草」ということで受け入れられた。当初は刻みたばこをくゆらすタイプのもので、紙巻きたばこが登場したのは20世紀に入ってからである。機械化による大量生産が可能になったことと、戦争によって兵士を中心として喫煙習慣が浸透したことにより、紙巻きたばこの喫煙習慣は一般的となっていった。

日本においては、江戸時代に東南アジア経由で長崎にもたらされたたばこは、キセルという独自の喫煙文化を形成した。明治期には国の財政難を乗り切る方策として1876年に煙草税が導入され、1898年には葉たばこの専売制が施行、1904年に製造販売を含め完全専売制となった。戦後は、戦争で破壊されたたばこ工場の復旧が急速に進められ、専売による収益は1949年には一般会計の20%近くを占めるほどとなった。当時の日本人男性の喫煙率は80%を越しており、1960年代まで高喫煙率の時代が続いたと考えられている⁹⁾。1970年代のオイルショック以降専売収益は頭打ちとなり (図4)、1985

ため、見かけ上、検診発見群は症状発見群よりも長生きする、というバイアスである。

- 3) Overdiagnosis bias: 症状が出現しないうちに最終的に他の疾患で死亡するような、ゆっくり増大するがんを見つけてしまうことによるバイアスである。実際、このようなものは、検診をしなければ見つからずに終わっていたはずのものであり、見つけなくとも実害のないものである。このバイアスは、小さいがん、早期のがんを見つけようとするほど問題になってくる。見つけた場合には、そのがんでは死亡しないので、当然生存率は高くなり、また、通常は見つからないで終わるものを見つけていることになることから、発見率も極めて高くなる。したがって、生存率や発見率がいくら高くても、それらは overdiagnosis bias のために肺癌死亡数減少には結びつかない可能性がある。
- 4) Self-selection bias: 検診を受診するような人は、生活習慣上も健康に留意しており、その結果当該疾患に罹患あるいは死亡する確率が低い。すなわち集検受診者の死亡率が低くてもそれは集検の効果とはいえない、というものである。他の3つのバイアスがどちらかといえば生存率に関係するのに比べて、このバイアスは死亡率にも関係する点で重要である。

II: 胸部写真・喀痰細胞診による検診

1970年代後半、アメリカでは喫煙歴を有する高危険群に対し、胸部写真・喀痰細胞診による大規模無作為化比較試験 (Mayo Lung Project など) が複数回実施された。どの研究でも検診群の肺癌による死亡率は非検診群に比較して有意に減少しなかったため、欧米では公費による肺癌検診は行なわれていない¹⁰⁾。

一方、日本では、胸部写真による検診が結核検診の胸部写真なども利用して全国規模で行なわれ、1987年から老健法に基づく肺癌検診の体制となった。しかし、各種がんの有効性を体系的文献レビューにより検証した厚生省がん研究助成金「がん検診の有効性評価に関する研究」久道班報告によると、肺癌検診に関して従来の方法論の精度では肺癌死亡率の改善に十分でないこと、より精度の高い方法論の導入と有用性を評価しうる研究デザインが必要とされた¹¹⁾。それを受けて藤村班では精度の高い肺癌検診を行なっている複数の地域で症例対照研究を行い、肺癌と診断される1年前以内の検診受診群の肺癌死亡に関するオッズ比は0.4-0.7と対照群と比べ有意に減少することを示した^{12,13)}。症例対照研究は

retrospective な解析であり、症例の選択バイアスなどを除去することができないので、無作為化比較試験に比べエビデンスの精度は弱いとされる。しかし、我が国の極めて精度の高い肺癌検診グループの成績で、胸部写真と高危険群に対する喀痰細胞診による検診が肺癌死亡リスクを減らしている可能性がはじめて検証された。

これらのわが国からの報告をうけて、Agency of Healthcare Research and Quality (AHRQ) の US Preventive Services Task Force (USPSTF) では、肺癌検診に関する勧告を2004年に推奨グレードDから推奨グレードIに変更した¹⁴⁾。すなわち、胸部写真および喀痰細胞診による検診は“無効または害が利益を上回る”から“現時点ではデータが不十分で勧めることも否定することもできない”という評価にかわった。わが国でも、2006年祖父江班¹⁵⁾の「有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン」において、現行肺癌検診は「対策型検診」においても「任意型検診」においても「実施することを勧める」とされた。しかし、「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なった場合に限定される。標準的な方法が行な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、肺癌検診としては勧められない。」という但し書きがついている。これは精度管理が非常に重要であり、看過できない問題であることを指摘している。このこと背景には、1997年から老健法を基盤とした肺癌検診の国庫補助が見直しとなり一般財源化され、肺癌検診が各自治体にまかされたことにより、入札価格の問題から必ずしも精度管理が高く維持されている検診団体が自治体により選ばれていない問題がある。

III: 低線量 CT による肺癌検診

胸部 CT を肺癌検診に用いる際に問題となるのは X 線被曝であった。それを解決するために低線量 CT 撮影が開発され実地応用されるようになった。しかし、低線量といっても直接胸部写真の約10倍の被曝がある。また、通常の CT は、臨床条件での線量は検診用の低線量 CT に比べ吸収線量で約8倍、実効線量で約3~4倍という高い被曝線量であり、検診には推奨されない。

低線量 CT 検診による肺癌発見率は高い。喫煙者のみに限定していない日本の報告でも、初回受診者で受診者10万対比400~800、繰り返し受診者でも70~400という数値が報告されている。現行の肺癌検診では10万対比40~80程度であることを考えると非常に高いことが分かる。喫煙者のみに限定している欧米の報告では肺癌発見率は更に高く、初回受診者で10万対比1000~3400、繰り返し受診者でも500~1100とされている。

また、発見例中の臨床病期 I 期例の比率や生存率も極めて高いことが報告されている¹⁵⁾。

しかしながら、死亡率の減少に関しては、現在のところほとんど報告がない。イタリアからの途中解析の報告では死亡率の減少効果は認められていない¹⁶⁾。そのような状況の中、米国の National Lung Screening Trial (NLST) による喫煙者 50,000 人規模の低線量 CT vs. 胸部写真の無作為化比較試験が追跡段階に入っており、本年中の報告が待たれている状況である。

低線量 CT において死亡率減少効果が示されていない理由として、前述の各種バイアス、特に overdiagnosis bias の関与はある程度あるだろうと推定されており、「有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン」では、「低線量 CT により肺癌検診を行なうことは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」とされている。

4. おわりに

総括すると、肺癌の一次予防という点では、喫煙対策の推進により年齢調整死亡率では頭打ちが見えてきたことが成果としてあげられる。一方、扁平上皮癌や小細胞癌など喫煙と深く関わる癌が減少した反面、腺癌が世界的に増えてきておりその原因の究明が重要となってきた。2次予防という点では、精度管理のされた検診であれば現行の肺癌検診でも、死亡率減少がえられるが、精度管理の検証が難しいことがあげられる。低線量 CT の有効性は今後の報告待ちというところであるが、対策型検診として推進するには現在では問題があり、まだ study として進めていくという段階であろう。

文 献

- 1) 厚生労働省 home page on internet. <http://www.mhlw.go.jp/>
- 2) 丸亀知美, 祖父江友孝: 肺癌の現在と未来. 成人病と生活習慣病 **35**: 256-261, 2005.
- 3) Yoshimi I, Oshima A, Ajiki W, et al: A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA. *Jpn J Clin Oncol* **33**: 98-104, 2003.
- 4) Hirayama T: Life-style and mortality. A large-scale census-based cohort study in Japan. *Contribution to epidemiology and biostatistics vol.6* Karger Basel, 1990.
- 5) 津昌一郎: 日本人のエビデンス: 厚生労働省研究班による多目的コホート研究より. 治療 **87**: 1915-1932; 2005.
- 6) Sobue T, Yamamoto S, Hara M, et al: Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle aged Japanese men and women: the JPHC Study Group. *Int J Cancer* **99**: 245-251, 2002.
- 7) WHO home page on internet. <http://www.who.int/tobacco/en/>
- 8) 吉見逸郎, 祖父江友孝: 世界における喫煙対策. 日食食会報 **56**: 375-382, 2005.
- 9) 健康ネット, 最新たばこ情報 home page on internet. <http://www.health-net.or.jp/tobacco/front.html>
- 10) Bach PB: *Chest* **123**(1 suppl): 83S-88S, 2003.
- 11) 久道茂: がん検診の有効性評価に関する研究班報告. 厚生省がん研究助成金研究報告集. 1998.
- 12) Sagawa M, Tsubono Y, Suzuki T, 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.
- 13) 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子ほか: 肺癌検診の有効性評価—厚生省藤村班での4つの症例対照研究. 肺癌 **41**: 637-642, 2001.
- 14) US Preventive Services Task Force Lung Cancer Screening: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* **140**: 735-739, 2004.
- 15) 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癌検診ガイドライン. 厚生労働省, 東京, 2006.
- 16) Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al: A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. Three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* **180**: 445-453, 2009.