

肺がん

祖父江友孝

大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学

1. はじめに

2012年におけるわが国の肺がん罹患数は、男性 76,913 例、女性 36,134 例であり、部位別にみた順位は、男性 3 位、女性 4 位であった。2014年における肺がん死亡数は、男性 52,505 人、女性 20,891 人であり、部位別にみた順位は、男性 1 位、女性 2 位であった。2006-2008 年診断例の 5 年相対生存率は男性 27.0%、女性 43.2%であり、男女とも全がんの生存率に比べて低い。

肺がんの組織型は、非小細胞がん（腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん）と小細胞がんに分類される。

国立がん研究センターによる日本人のがんリスク及び予防要因についてのエビデンス評価では、能動喫煙、受動喫煙が「確実」、職業性アスベストが「ほぼ確実」なりリスク要因と評価されている。この他、砒素・シリカ・クロム・コールタール・放射線・ディーゼル排ガスなどへの職業や一般環境での曝露、石炭ストーブの燃焼や不純物の混ざった植物油の高温調理により生じる煙（中国の一部地域）、ラドンなどによる室内環境汚染、がリスク要因として指摘されている。中でも、喫煙の関与が圧倒的に大きく、人口寄与危険割合（肺がん患者全体を 100%として喫煙が原因と考える肺がん患者の割合）は、男で 67.5%、女で 23.9%と推定される¹⁾。組織型別にみた場合、喫煙との関連は、扁平上皮がん・小細胞がんで強く、腺がん・大細胞がんで弱い²⁾。

健康増進法に基づく市町村事業として、受診者全員に対する胸部 X 線検査と高危険群（平均一日喫煙本数×喫煙年数が 600 以上）に対する喀痰細胞診が、年一回 40 歳以上の男女に推奨されている。また、胸部 X 線は、職域における検診、人間ドックにおける検査として広く使用されている。近年、低線量胸部 CT が人間ドックを中心に広がりつつあり、診療の機会にも胸部 CT 検査が幅広く使用されている。

肺がんの治療は、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに大別される。非小細胞肺がんのうち病期の早いがんについては主として手術療法が選択され、病期の進行した肺がんについては、手術療法・化学療法・放射線療法の 1 つあるいは組み合わせが選択される。小細胞肺がんについては、手術療法・放射線療法・化学療法の組み合わせが選択される。近年、非小細胞肺がんに対する種々の分子標的治療薬が開発され普及しつつある。これらは、一定の延命効果

はあるものの、治癒にまでは至らないのが現状である。

2. 罹患率と死亡率のトレンド

図1に年齢調整罹患率（3県、1985-2012年）のトレンドを、表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。Joinpoint回帰分析の結果、男性の年齢調整罹患率については、1985-1997年では年変化率+1.3%で有意な増加、1997-2012年では年変化率+0.2%で横ばいであった。女性の年齢調整罹患率については、1985-2012年の間、一貫して年変化率+1.9%で有意な増加を示した。

同じく図1に年齢調整死亡率（全国、1958-2014年）のトレンドを、表1にJoinpoint回帰分析の結果を示す。Joinpoint回帰分析の結果、男性の年齢調整死亡率については、1958-1964年では年変化率+7.1%、1964-1983年では+4.4%、1983-1995年では+1.5%で、それぞれ有意な増加を示し、1995-2008年では年変化率-0.8%、2008-2014年では-1.5%で、それぞれ有意な減少を示した。女性の年齢調整死亡率については、1958-1963年では年変化率+6.5%、1963-1984年では+3.1%、1984-1998年では+0.9%で、それぞれ有意な増加を示し、1998-2003年では年変化率-1.8%で有意な減少、2008-2014年では-0.1%で、横ばいとなった。

年齢調整罹患率と年齢調整死亡率のトレンドを比較すると、年齢調整罹患率は増加傾向、年齢調整死亡率は減少傾向と、近年、両者に乖離傾向が認められ、特に女性で顕著であった。

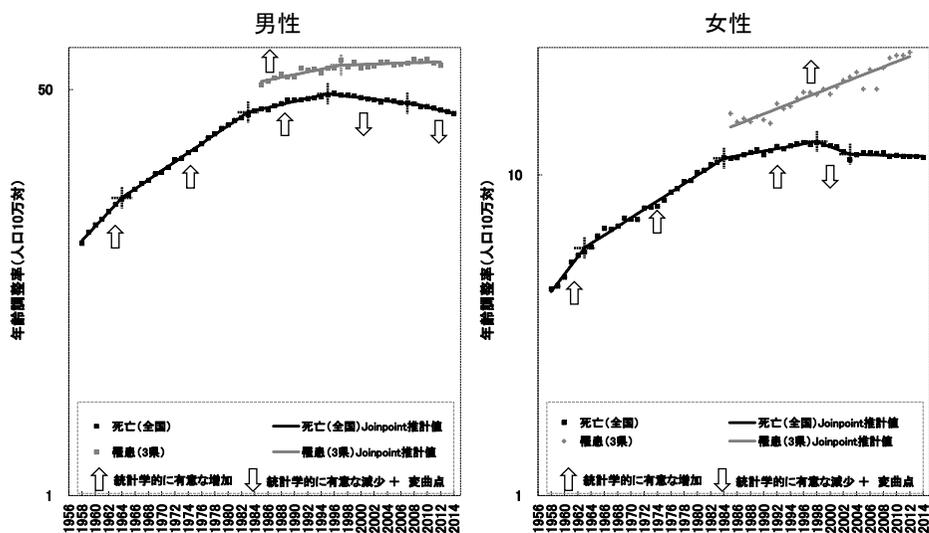


図1.年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肺がん

表1. 年齢調整罹患率・死亡率のJoinpoint回帰分析の結果：肺がん

性別	罹患/死亡	変曲点の数	開始年	終了年	年変化率	95%信頼区間		*
						上限	下限	
男性	罹患 (3県)	1	1985	1997	1.3	0.8	1.8	*
			1997	2012	0.2	-0.1	0.5	
	死亡 (全国)	4	1958	1964	7.1	5.8	8.5	*
			1964	1983	4.4	4.3	4.6	*
			1983	1995	1.5	1.3	1.7	*
			1995	2008	-0.8	-0.9	-0.6	*
		2008	2014	-1.5	-1.8	-1.1	*	
女性	罹患 (3県)	0	1985	2012	1.9	1.6	2.1	*
	死亡 (全国)	4	1958	1963	6.5	4.4	8.6	*
			1963	1984	3.1	3.0	3.3	*
			1984	1998	0.9	0.7	1.1	*
			1998	2003	-1.8	-2.8	-0.9	*
		2003	2014	-0.1	-0.3	0.1		

* 統計学的に有意 (p<0.05)。

図2に年齢階級別罹患率のトレンドを示す。対象人口が少ないために不安定ではあるが、後述の死亡率と同様、年齢階級別罹患率は、男女とも年齢ごとに一様ではない複雑な動きを示している。死亡率においてみられる60-64歳の男性における1990-2000年の減少傾向は、罹患率においても観察されている。2000年以降のトレンドは、50-69歳においては増加傾向、40-49歳においては横ばいからやや減少傾向にある。女においても、不安定ではあるが、ほぼ同様の傾向が認められる。ただし、70-79歳においては、男ではほぼ横ばいから減少傾向であるが、女においては増加傾向であった。これは、非喫煙者に多い成長速度の遅い腺がんが（結果的に女性に多い）、胸部CT検査の普及により多く診断されるようになったからかもしれない。

大阪府の地域がん登録データで組織型別のトレンドを検討した研究では、扁平上皮がんおよび小細胞がんは男女とも減少しているが、腺がんは男女とも年齢階級を通じて増加している^{3,4)}。

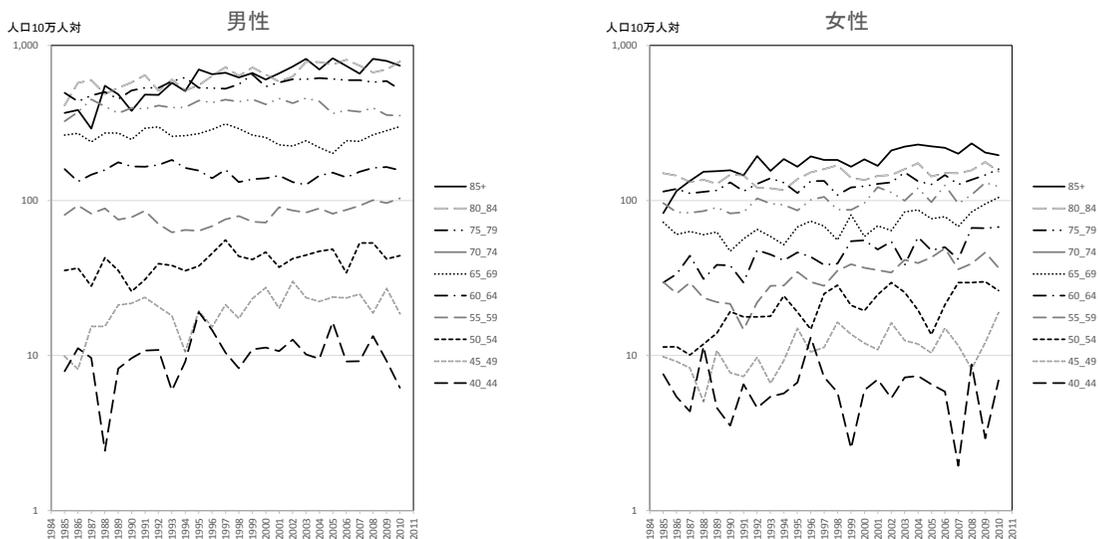


図2. 年齢階級別罹患率の年次推移: 肺

図3-1に年齢階級別死亡率のトレンドを示す。図3-2は同じデータを50~70歳代に限定したものである。男女とも、年齢階級別死亡率は、年齢ごとに一様ではない複雑な動きを示している。60-64歳の男性においては、1990-2000年の10年間は明らかな減少傾向を示しているが、その前後の暦年では増加傾向を示している。この減少傾向は、年齢層が5歳上下すると5年間ずれる、出生コホート効果の様式を示している(1935年生まれを極小値とする)。これは、第二次世界大戦が終わる前後でわが国のたばこ生産量が極端に落ち込んだ影響で、喫煙習慣が定着しなかった出生コホートと対応していると考えられている。女性においては、変化が緩慢ではっきりしないが、女性の喫煙開始年齢が男性よりも遅いため、上記の60-64歳の男性における減少がより早く出現していると考えられる。

一方、40-45歳の男性においては、2000年以降明らかな減少傾向を示しており、55-59歳の年齢層まで、近年減少傾向を示している。これは、女性においても同様に観察されている。これらは、近年における若年層での喫煙率の低下による影響と考えられる。ただし、60-69歳の女性において2005年以降増加傾向がみられる点が注目される。

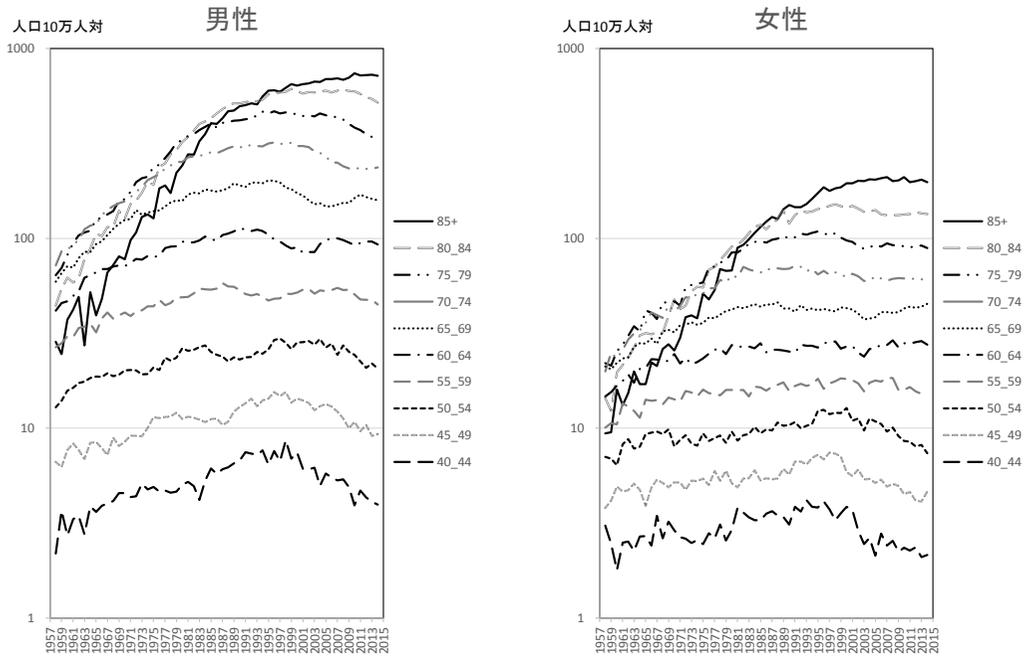


図 3-1. 年齢階級別死亡率の年次推移： 肺

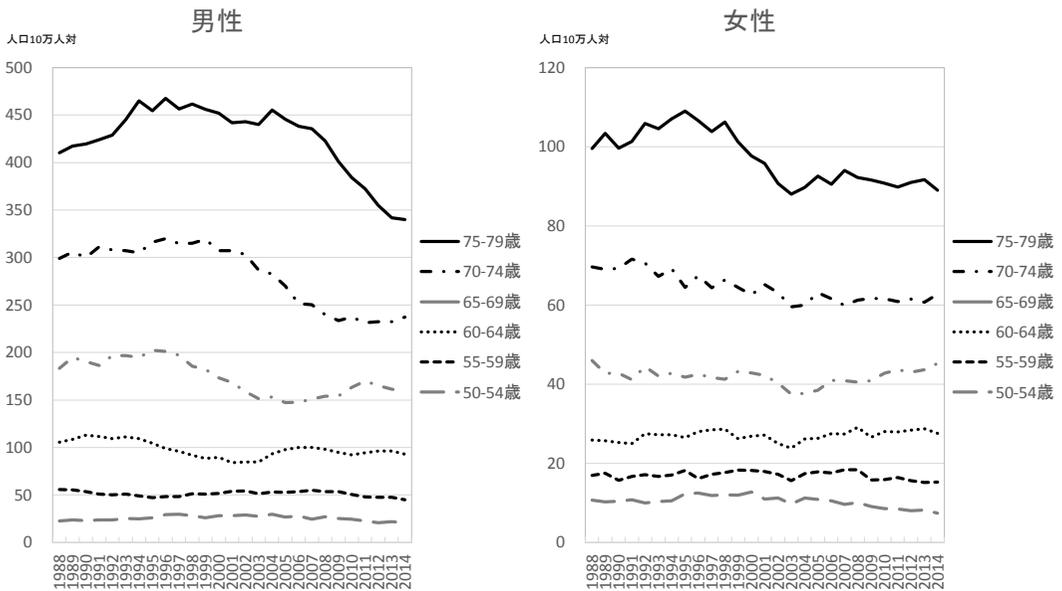


図 3-2. 50～70 歳代の年齢階級別死亡率の年次推移： 肺

図4に臨床進行度分布のトレンド(1993-2012年)を示す。1993年における分布が、男では、限局 23%、所属リンパ節転移 20%、隣接臓器浸潤 19%、遠隔転移 39%、女では、限局 30%、所属リンパ節転移 17%、隣接臓器浸潤 14%、遠隔転移 38%であったのに対し、2012年における分布が、男では、限局 32%、所属リンパ節転移 12%、隣接臓器浸潤 15%、遠隔転移 41%、女では、限局 47%、所属リンパ節転移 9%、隣接臓器浸潤 7%、遠隔転移 38%となり、男女とも、限局の割合が増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤が減少、遠隔転移が横ばいという傾向であった。

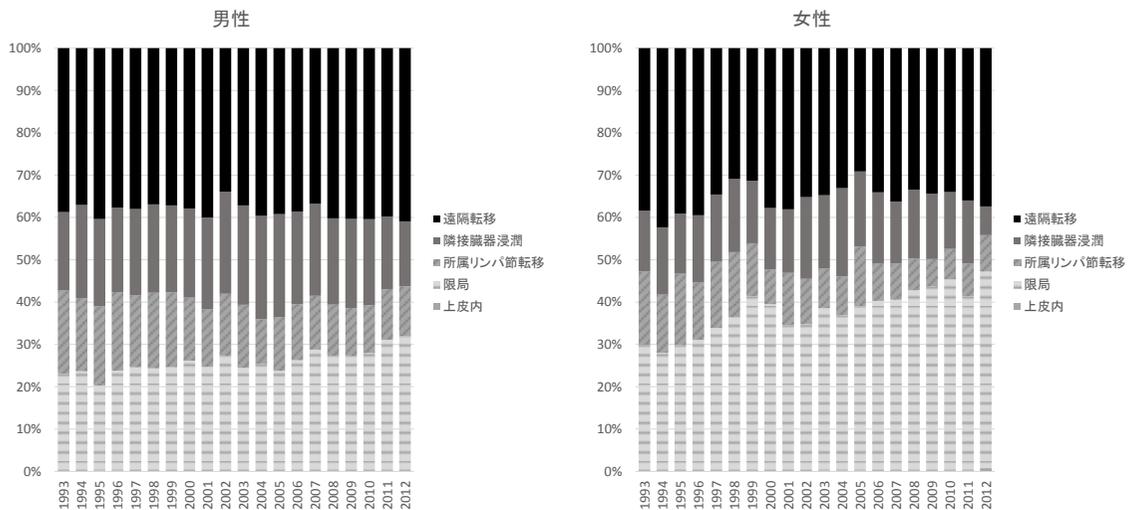


図4. 臨床進行度分布の年次推移: 肺 (上皮内がんを含む)

図5に発見経緯のトレンドを示す。女性は男性よりがん検診、健診・人間ドックの割合が大きい。経年変化については明らかでない。

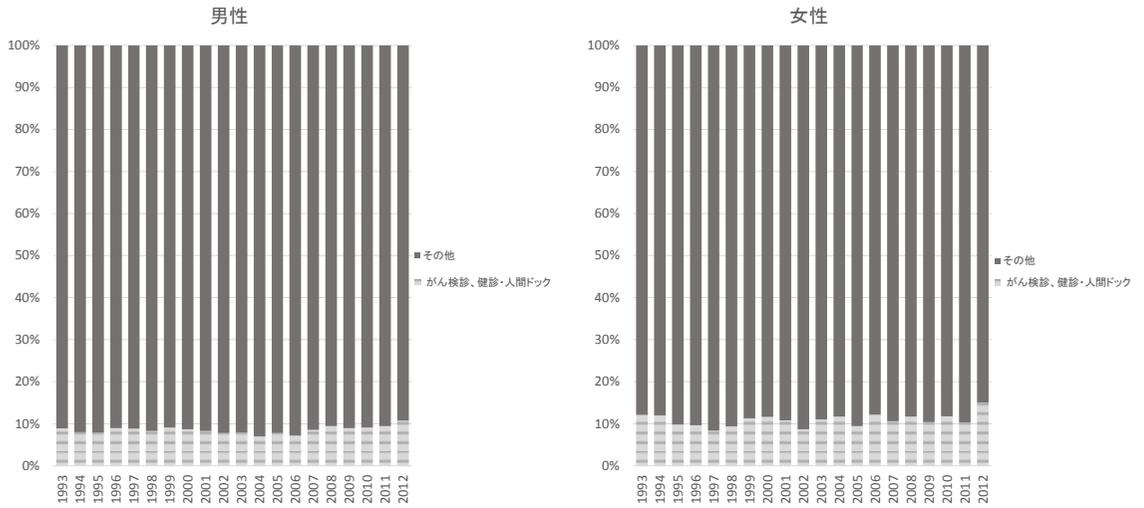


図 5. 発見経緯の年次推移：肺

図 6 にがん登録の精度指標のトレンドを示す。DCO (death certificate notification)、DCN (death certificate only) の割合は、1985-2012 年間でわずかに改善傾向にあり、DCN% は、2005 年以降明らかな改善がみられる。

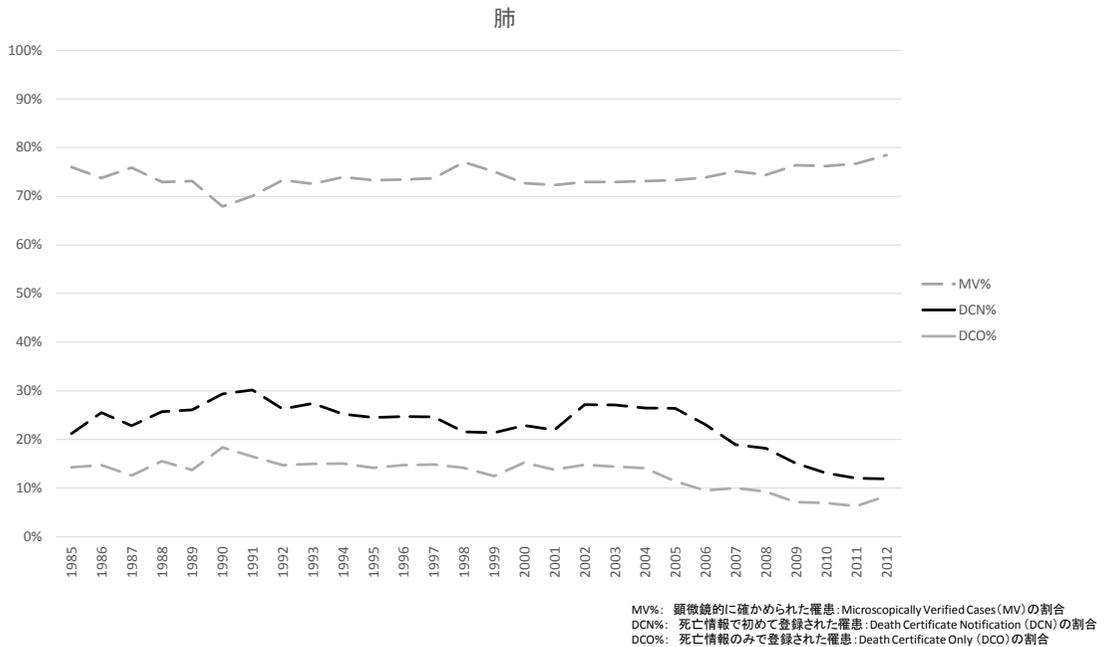


図 6. 精度指標の年次推移

3. 生存率のトレンド

図7に臨床進行度別5年相対生存率のトレンド(1993-2008年診断例)を示す。1993-1996年診断例の5年相対生存率が、限局で65.8%、領域で16.0%、遠隔で2.5%、全体で22.5%であったのに対し、2006-2008年診断例では、それぞれ、80.6%、26.7%、4.9%、31.9%であった。限局、領域で改善傾向が認められた。

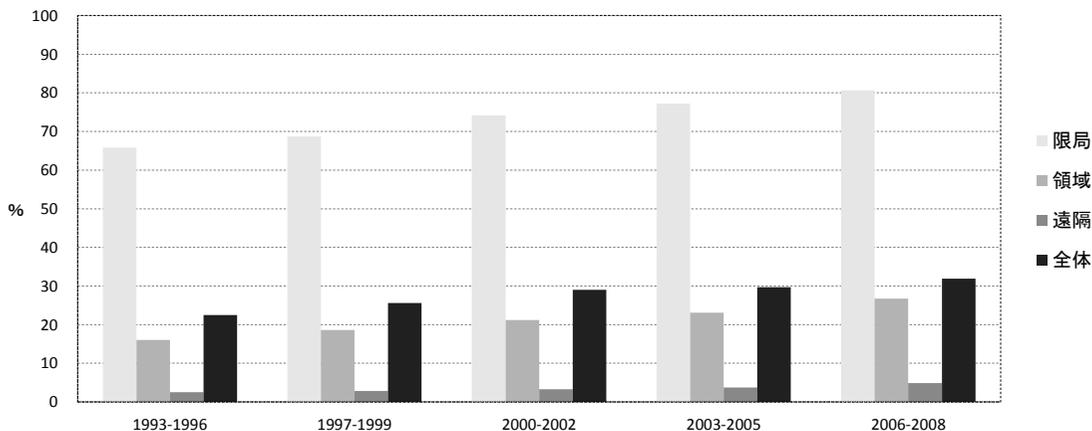


図7. 臨床進行度別 5年相対生存率: 肺 (男女計)

4. 予防危険因子の動向

図8に国民健康・栄養調査に基づく成人喫煙率の推移を示す。2014年における喫煙率は、男性32.2%、女性8.5%であり、男女とも減少傾向にあるが、近年減少の程度が鈍化しつつある。年齢階級別にみると、男女とも、高齢者ほど喫煙率は低いが、男では、全年齢層で減少傾向にあるのに対して、女では、2005年あたりまでは20歳代、30歳代で増加傾向にあり、2005年以降は全年齢層でほぼ横ばいの傾向にある。

喫煙者における1日当たりの喫煙本数が21本以上の者の割合は、男女とも減少傾向にあり、特に男においてその傾向が強い。

出生年別に生涯喫煙率(現在喫煙者率と過去喫煙者率の合計)を観察すると、男においては、1925年生まれと1950年後半生まれの2つを極大とし、1938年生まれを極小とするパターンが観察され、これが出生コホート別にみた肺がん死亡率と対応することが報告されている⁵⁾。

職業に関連した曝露や大気汚染の程度は、近年低下しつつある。室内ラドン濃度はわが国では欧米に比べて低い。

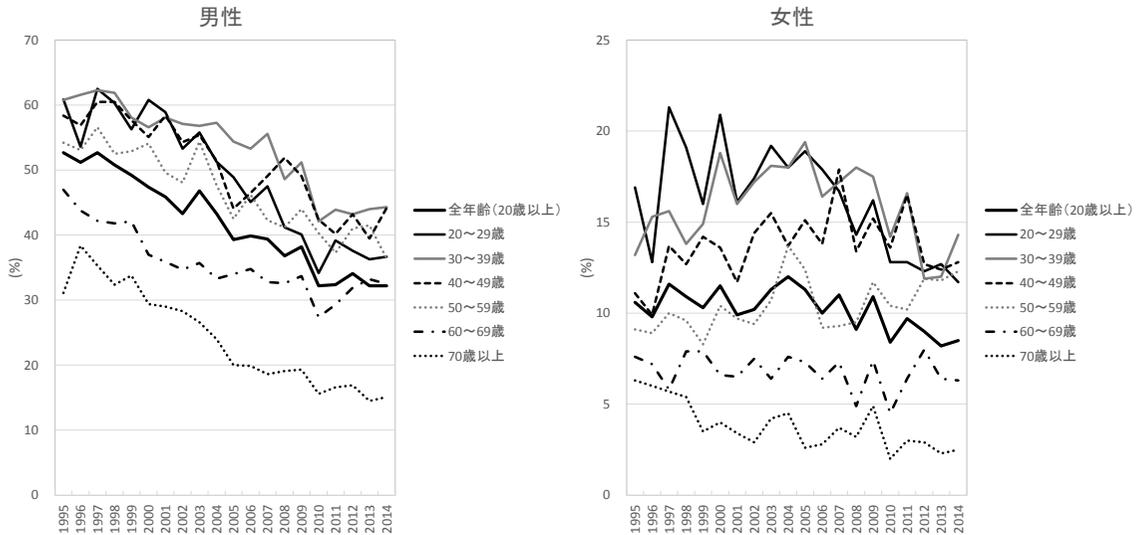


図8. 国民健康・栄養調査に基づく成人喫煙率の年次推移

5. がん検診の動向

対策型検診として市町村が実施している肺がん検診は1987年から実施されており、地域保健・健康増進事業報告にて実施状況が把握されている。2014年の肺がん検診受診者数は、4,026,567人であり、受診率は16.1%と報告されているが、対象者の定義が市町村により異なるため解釈には注意を要する。受診率の年次推移としては、1994-2007年は20-24%の間で推移していたが、2008年以降は15-17%の間と減少していた⁶⁾。職域・人間ドックでの肺がん検診の実施状況は系統的には把握されていない。

一方、対象者の自己申告データとして、国民生活基礎調査により受診率が把握されている⁷⁾。2013年の肺がん検診受診率は、男性で47.5%、女性で37.4%であり、2010年の26.4%、23.0%に比べて増加していたが、質問票の変更による影響も指摘されている。

任意型検診として実施されている人間ドックなどでは、胸部CT検査がオプションとして含まれることが多いが、受診者数等の実態は系統的には把握されていない。

6. 診断、治療の動向

肺がんの診断は、咳・痰・血痰などの臨床症状、あるいは、検診・他疾患観察中の胸部X線などの検査での異常所見をきっかけとして、胸部CT検査、気管支鏡などで精査を行い、細胞診、組織診にて診断を確定し、病期を決定することにより、治療選択につなげる。近年、肺がん検診としての胸部CT検査だけでなく、さまざまな診療の機会に用いられる胸部CT

検査による早期発見効果が考えられる。

肺がんの治療は、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに大別される。非小細胞がんのうち病期の早いがんについては手術療法が選択され、病期の進行したがんについては、手術療法・化学療法・放射線療法の1つあるいは組み合わせが選択される。小細胞肺がんについては、手術療法・放射線療法・化学療法の組み合わせが選択される。手術療法としては、肺葉切除と必要に応じたリンパ節郭清が標準であり、近年特に大きな変化はない。放射線治療についても、一定の線量以上の分割照射が根治をめざす標準治療であり、近年特に大きな変化はない。一方、化学療法の分野では、近年、新しく開発された多くの分子標的薬が用いられるようになった。2002年にわが国で世界に先駆けて承認されたEGFR（上皮成長因子受容体）阻害薬のゲフィチニブ（イレッサ）は、EGFR変異を有する腺がんに対してのみ著効を示す一方、肺線維症などの特有の副作用が問題となった。女性の年齢調整死亡率の年次推移を見ると、2003年に凹みがあり、イレッサの普及による延命効果（救命には至らないが）の影響が示唆される。こうした分子標的薬は、標的となる分子の有無を確認するためのコンパニオン診断と組み合わせて用いることで、効果のある人にもみ投与することができる。

7. 証拠の統合

肺がんの罹患率は男性では、増加傾向から横ばい、女性では増加傾向にあった。年齢別にみた場合、概ね50歳以上では増加傾向、50歳未満の若年層では減少傾向がみられた。50歳以上の年齢層における増加の要因としては、生涯喫煙率の高い出生コホートにおける年齢効果による増加、胸部CT検査の普及による診断精度の向上、胸部CT検査の普及による過剰診断などが考えられる。ただし、過剰診断の影響で真の罹患率の減少がマスクされている可能性もある。一方、喫煙率の減少によると考えられる罹患率の減少が若年層から観察され始めている。

肺がんの臨床進行度は、男女とも、限局が増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤が減少、遠隔転移が横ばいという傾向にあった。これは、胸部CT検査の普及による早期発見の効果（限局を増加、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤を減少、遠隔を減少）と、各種検査の普及による病期診断精度の向上によるStage Migrationの減少（限局を減少、所属リンパ節転移・隣接臓器浸潤を減少、遠隔を増加）により説明できる。

肺がんの生存率は改善傾向にあった。この改善傾向が、限局がんを中心にみられることから、近年変化のあった分子標的薬の影響というよりは、胸部CT検査を中心とした検査の普及の影響が大きいと考えられる。胸部CT検査による早期発見の効果と、病期診断精度の向上によるStage Migrationの減少により、限局を中心に生存率の向上が観察されたと考えら

れる。

8. 結論

肺がんの年齢調整罹患率は、男では増加傾向から横ばい、女では増加傾向にある。要因としては、生涯喫煙率の高い出生コホートにおける年齢効果による増加、胸部 CT 検査の普及による診断精度の向上、胸部 CT 検査の普及による過剰診断などが考えられる。

肺がんの年齢調整死亡率は男女とも減少している。要因としては、早期発見による生存率の向上と、過剰診断にてマスクされている可能性のある真の罹患率の減少（喫煙率の低下による）の影響が考えられる。

文献

- 1) Inoue M, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005 - systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Annals of Oncology* 2012;23:1362-9.
- 2) Sobue T, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer*. 2002 May 10;99(2):245-51.
- 3) Toyoda Y, et al. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:534-9.
- 4) Kinoshita FL, et al. Trends in lung cancer incidence rates by histological type in 1975-2008: A population-based study in Osaka, Japan. *J Epidemiology* (in press).
- 5) Magurame T. et al. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Preventive Medicine* 2006;42:120-7.
- 6) 平成 26 年度地域保健・健康増進事業報告の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/14/index.html>
- 7) 平成 25 年 国民生活基礎調査の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/index.html>