



文化・喫煙環境が異なる日本と中華人民共和国（政治経済都市・工業都市・農村部）での肺癌発生・組織型の違いを調査し、肺癌早期発見のための方策とその実施時の経済効果について比較研究する。

東京医科大学 名誉教授 / 国際医療福祉大学大学院 教授 / 医療法人社団武蔵野会新座志木中央総合病院 名誉院長

加藤 治文

この研究にあたりましてファイザーヘルスリサーチ振興財団から多額な資金をいただきました。有り難うございました。深謝いたします。

【スライド-1】

どういう調査をしたかと言いますと、「肺癌発生疫学調査と早期発見対策についての研究」ということで、中国との共同研究になります。

文化・喫煙環境が異なる日本と中華人民共和国での肺癌発生、そして組織型を調査して、早期発見のための方策とその実施時の経済効果について比較研究をするということでした。

参加施設は、日本は東京医大病院、中国は中日友好病院（都市部の北京）、吉林大学の第一病院（工業地帯）、鉄嶺市の中心病院（農村地帯）ということで、バランス良く調べたつもりです。

【スライド-2】

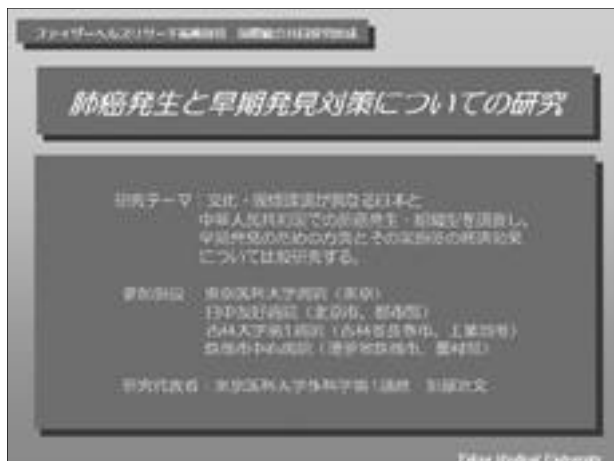
3カ所の中国の病院を地図で見ますと、東北地方の2カ所と北京ということになります。

【スライド-3】

この3病院ですが、中日友好病院というのは皆様よくご存じだと思いますが、北京にありまして、日本との共同で創った病院です。

スライドの真ん中の吉林大学第一病院は長春にあるのですが、下の写真は旧日本軍

スライド-1



スライド-2



の司令部があったところです。ここが病院だったのですが、最近上の写真のように近代化した病院ができていているということです。

右側の鉄嶺市中心病院というのは、農村地区で風光明媚なところです。

【スライド-4】

3つの研究課題を持ちました。

1つは肺癌の基本的な情報の調査、2つ目が肺癌関連遺伝子の検索、3番目が喀痰細胞診の有効性の検討でありました。

【スライド-5】

第一の研究課題である肺癌の基本的な情報の調査というのは、1つは肺癌の喫煙率の調査で、これは文献的な調査です。2番目に、2005年から2年間に亘って、中国と私どもの大学病院で行われた肺癌手術例を使って病理組織・病期を比較することでした。

【スライド-6】

まず、中国と日本の喫煙率ですが、中国の方は2002年のデータが中心になっており

スライド-3



スライド-4



スライド-5



スライド-6



ますが、日本の1970年代くらい
の率で、やはり喫煙率は非常に高
いという結果でした。

【スライド-7】

これは中国の煙草ですけれど
も、中国語で「喫煙は健康を損な
います」というようなことが書い
てあります。値段はそんなに高く
なくて出回っておりますけれど
も、収入の低い貧しい人々は、ど
こでも煙草の葉っぱが手に入るの
です。そのような人々は、右の写真のように、自分で作って吸っているというのが現
状で、禁煙に対する認識が低いということが明らかになりました。

スライド-7



【スライド-8】

これは手術をした症例で肺癌の組織型を比較したものです。我が国では健診が進ん
でおり、煙草の喫煙率も下がってきているということもあって、大部分が腺癌である
のですが、中国の方では平均しますと扁平上皮癌がまだまだ高いようです。44.9 %で
す。ちょうど日本の1970年代がこのような状況でした。何故か分かりませんが、
中日友好病院だけは腺癌が高いようでした。他の、吉林大学、鉄嶺市中心病院は圧倒
的に扁平上皮癌が高いという状況でした。

【スライド-9】

これは切除材料を用いて病理病期をみたものです。我が国では健診が進んでいるとい
うことがありまして、大部分がステージ 期で、72.9 %ですが、中国の3施設ではステ
ージ 期が多いようです。吉林大学はステージ 期が多いのですが、大部分がステージ
期という状況のようです。この理由はまだ少し調査検討をする必要があります。

スライド-8

手術症例でみた肺癌組織型 (2006.11-2007.10)

国	施設	手術症例		病理病期 %	
		例数	割合	I+II	III+IV
日本	東京医科大学病院 (n=369)	742	18.3	27	5.7
	中国3施設 (n=514)	360	44.9	1.6	8.0
中国	中日友好病院 (n=250)	475	32.4	2.8	8.8
	吉林大学第一病院 (n=210)	82.0	46.0	1.0	19.0
	鉄嶺市中心病院 (n=54)	34.5	56.2	1.0	23

スライド-9

外科切除症例における病理病期 (2006.11-2006.10)

施設	例数	病理病期 %			
		I	II	III	IV
日本	東京医科大学病院 (n=369)	72.9	10.8	15.2	1.1
中国	中国3施設 (n=514)	19.9	24.2	51.2	4.7
	中日友好病院 (n=250)	22.0	16.7	47.2	14.1
	吉林大学第一病院 (n=210)	32.8	40.0	26.3	0
	鉄嶺市中心病院 (n=54)	50	150	800	0

スライド-10



【スライド-10】

研究課題の2の肺癌関連遺伝子の検索ですが、これは肺癌切除材料を使って上皮性増殖因子受容体遺伝子EGFR gene、k-ras 遺伝子の変異を検索して、私どもの外科のデータと比較検討しました。

【スライド-11】

遺伝子の検索は中国側では164例について行いましたが、その背景は、男性が65%、女性が34%でした。組織型別では扁平上皮癌が48%、腺癌が44%でしたが、病期別では57%がI期で、進行症例が多かったです。

【スライド-12】

このスライドは中国の肺癌の遺伝子変異の検索結果を示したのですが、これは組織型別に調べたものです。腺癌ではEGFRの発現率が高く、同様にk-rasの発現率も高いようでしたが、中国人も日本人もだいたい似通った数値が出ております。

特に exon 19 が高いというのは日本人でも同じようなデータですが、k-ras 遺伝子と両方の遺伝子が認められるというのは日本ではあまり多くないようです。中国では、両方のものが高いようですが、この理由の解明には今後の調査検討が必要でしょう。

このEGFRとk-rasの2つの遺伝子は、チロシンキナーゼの阻害薬による分子標的治療薬の感受性が深く関わっているということが知られております。

【スライド-13】

これは性別で見たものですが、男性ではk-ras 遺伝子が腺癌で高

スライド-11



スライド-12



く、女性では圧倒的に EGFR の方が高いということで、これは日本人と同じです。

スライド-13

性別でみた中国肺癌の遺伝子の変異 結果

Histopath	Sex	n	EGFR gene (%)					K-ras	
			exon 18	exon 19	exon 21	exon 18, 19, 21	exon 20	exon 2	
Ad	M	34	0	3	0	0	0	2	
	F	36	4	11	11	26	1	11	
Sq	M	60	1	0	0	11.7	11.7	0.8	
	F	39	12.8	25.6	0	20.5	0	14.6	
Lci	M	0	0	0	0	0	0	0	
	F	0	0	0	0	0	0	0	
SC	M	0	0	0	0	0	0	0	
	F	0	0	0	0	0	0	0	

Ad: Adenocarcinoma, Sq: Squamous cell carcinoma, Lci: Large cell carcinoma, SC: Small cell carcinoma. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001. Fisher's exact test. n = 114. EGFR: exon 18, 19, 21; K-ras: exon 20, 2.

Fudan Medical University

【スライド-14】

日本の私どもの材料（121例）で調べたものでは、同様に EGFR gene は腺癌では 48.9 % で最も高く、扁平上皮癌では k-ras の遺伝子が 13.3 % と高く出ております。

【スライド-15】

次に 3 つ目の研究課題について報告します。

喀痰細胞診の肺癌発見法としての有効性を見ようというのが研究課題の 3 で、中国の 3 地点で喀痰細胞診を行い、その陽性率を調査するのが目的でした。

中国には喀痰細胞診による検診はもちろんありませんで、日常診療で喀痰細胞診が施行されることも非常に少ない状況です。そこで、喀痰細胞診を検診に導入したときに中国の医療経済にどのような影響が出るかを試算することが目的です。

検体は、細胞診はパパニコロウ染色を施すのが普通ですが、中国ではその染色はまず稀で、ヘマトキシリン-エオジン染色で行い、塗抹が厚いかいろいろ問題がありまして、日本から喀痰の容器を持って行って、日本へ持ち帰って、日本の 1 か所の検査センターで調べるといった方法で行いました。

【スライド-16】

喀痰の検体をどうやって集めるかということですが、朝、中国の人々は広場に集まって太極拳をやったり、運動をしたりしておられますので、3 つの都市で、そういう人々の中で 50 歳以上で自ら健康と思っておられる喫煙者（煙草の喫煙指数が 600 以上）の方々にボランティアとして痰をいただきました。

スライド-14

日本の肺癌における遺伝子の変異

Histopath	n	EGFR gene (%)					K-ras	
		exon 18	exon 19	exon 21	exon 18, 19, 21	exon 20	exon 2	
Ad	94	2 (2.1)	26 (27.7)	19 (20.2)	46 (48.9)	0	11 (11.7)	
Sq	17	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	2 (13.3)	

Ad: Adenocarcinoma, Sq: Squamous cell carcinoma.

Fudan Medical University

スライド-15

研究課題3 喀痰細胞診の有効性の検討

中国国内3地点で喀痰細胞診を施行し、その陽性率を調査する。

中国に喀痰細胞診による集団検診が、中国医療経済に及ぼす影響を試算する。

Fudan Medical University

スライド-16



スライド-17

スライド-17のスクリーンショットは、タイトル「喀痰細胞診」の下に、年齢別・性別別の喀痰細胞診結果を示す表が掲載されています。表の下部には、DとEの定義に関する注釈が記載されています。

年齢	性別	A	B	C	D	E	D+E (陽性例)	合計
19歳以上	中国三地域	118	134	30	6	6	12	1006
	北京	33	44	8	0	2	2	481
	吉林省长春市	40	41	8	3	3	10	100
	遼寧省鉄嶺市	35	49	15	0	1	1	100
19歳未満	中国三地域	0	33	36	21	25	47	11077
	北京	21	33	19	0	1	1	45

注：D：扁平上皮癌、E：完全な扁平上皮癌
 A：腺癌、B：未分化癌、C：肺腺癌、D：扁平上皮癌、E：完全な扁平上皮癌
 中国三地域：A、吉林省长春市、B、遼寧省鉄嶺市、C、北京、D、吉林省长春市、E、遼寧省鉄嶺市

検体は各都市毎に 500 検体を目
標にして集めました。

【スライド-17】

合計で 1,509 検体の喀痰を集め
て、日本へ持ち帰って、日本の肺
癌検診に準じた判定法で肺癌細胞
を調べたわけです。

D というのはディスプレイシャ
で、扁平上皮癌との鑑別が非常に
難しいもので、この中には扁平上

皮癌も混じっております。E というのは完全な扁平上皮癌です。D + E というのを見
ますと、中国の場合は日本の約 2 倍見つかっているということになります。

日本の宮城県と春日部市は非常に積極的に喀痰細胞診による肺癌検診を行っている
所で、発見率が他の地域より高い特殊なものです。一般的な、例えば東京で肺癌検診
(喀痰細胞診) をやりますと、その 10 分の 1 くらいしか見つかりませんので、我国の
平均的発見率からみますと、中国での喀痰細胞診の検診への導入はかなり意義がある
ということが分かります。

【スライド-18】

これは喀痰細胞診陽性例の組織型ですけれども、圧倒的に扁平上皮癌が多いとい
うことがわかりますが、これは日本と同じです。

【スライド-19】

喀痰細胞診による肺癌発見の経済効果予測は、東大の経済学部の新宅先生にお願
いして計算をしていただきましたが、喀痰細胞診で早期の肺癌が見つかることが実現し
た場合には、中国の医療経済にかなりの効果がもたらされるだろうという予測をもと
に計算されました。

【スライド-20】

試算に当たっては、現在中国では喀痰細胞診で肺癌が1例も見つかっていないというを前提としておりますし、レントゲンで negative の場合には全て 期の肺癌が見つかるということも仮定しております。そして、喀痰細胞診の検診対象者を50歳以上の喫煙者として、喫煙者の人口割合は総人口の人口割合と同じであるという仮定のもとに計算をしていただきました。

【スライド-21】

そうしますと、我が国では、東京医大の病院ですけれども、(MDC4 ((診断群分類))に従ってやっておりますので全国的に差はないと考えられます) 期の方が進行癌で見つかるよりも低コストで半分くらいの治療費です。そして、中国でも同様に 期で見つかった方が安い計算になっております。

【スライド-22】

政府の関連施設から公表されている総人口と肺癌発病率、喫煙率、今回の調査結果として得られました中心型肺癌の割合、 期の肺癌の割合、喀痰細胞診の陽性率及び

スライド-19

喀痰細胞診の効果の経済的予測

喀痰細胞診による肺癌の早期発見が実現化した場合、中国医療経済にもたらされる経済的効果を予測する

Fujita Medical University

スライド-20

喀痰細胞診導入による経済的予測

検診に喀痰細胞診を導入することによる医療経済に及ぼす影響の試算にあたり以下の3点を仮定した

1. 現在中国では喀痰細胞診では1例も肺癌が発見されていない。
2. 喀痰細胞診 (X-P negative) のみで検出される肺癌はすべてI期肺癌である。
3. 喀痰細胞診の検診対象者を50歳以上の喫煙者とし、喫煙者の人口割合は総人口の人口割合と同じである

Fujita Medical University

スライド-21

比較的早期肺癌と進行肺癌の平均医療費

	I期肺癌 治療費 C1	III期肺癌 治療費 C2
北京日中友好病院	651,497	2,963,145
吉林大学第1病院	412,366	921,705
鉄嶺市中心病院	146,600	573,000
東京医大病院	3,705,866	7,196,293

単位: 円

Fujita Medical University

スライド-22

喀痰細胞診導入による医療費の増減

現在の肺癌治療費 $TC0 = C1 \times \text{比較的早期癌の患者数} + C2 \times \text{進行期肺癌の患者数}$

喀痰細胞診導入時の中心型肺癌治療費 $TC1 = C1 \times (a1 + b1 - m2) + C2 \times (a2 - m1)$

喀痰細胞診導入時の肺癌治療費 $TC2 = TC0 + C1 \times (\text{患者数} - a1) + C2 \times (\text{患者数} - a2)$

喀痰細胞診の検査費用 $SpC = 1 \text{人当たりの検査費用} \times \text{受診者数}$

求める医療費の増減 $= (TC2 - SpC) - TC0$

Fujita Medical University

要精査率などを用いて上記の変数を算出して、喀痰細胞診を肺癌検診に導入した場合の医療経済における医療費の増減を算出しました。

【スライド-23】

ここに示しますように、一番下の行が、もし癌が喀痰細胞診で見つかった場合の喀痰細胞診導入に伴う医療費のコストの増加額ですが、皆安いという結果になりました。効果があるということです。

スライド-23

中国全体での予測結果 (E判定) 年齢: 67.91

検査項目	0%	20%	40%	60%	80%	100%
HRFAI	0	0.080	0.178	0.267	0.355	0.443
HRFAI	0	0.007	0.014	0.021	0.028	0.035
検査項目を 行った際の肺癌 検診の医療費	320,895	230,650	140,404	127,312	103,102	108,602
検査項目を 行った際の肺癌 検診のコスト	598,000	607,786	617,569	624,417	630,207	635,997
検査項目の 検査コスト	0	10,990	21,980	32,970	43,960	54,950
検査項目の 導入による コストの増加額	0	-73,255	-156,230	-190,613	-118,812	-67,250

Takeda Medical University

【スライド-24】

D と E を肺癌と診断した場合にはどうなるかといいますと、喀痰細胞診の受診率が 60 %のところまでは効果があります。もう少し正確に言いますと 73 %までは医療経済でのメリットがありますけれども、73 %以上に受診した場合には、逆に多くの医療費がかかってしまうという結果になっております。喀痰細胞診を行わない場合の見つからない肺癌がたくさんあるということで、それらが見つかることにより逆に医療費がかかってしまうということです。

スライド-24

中国全体での予測結果 (D+E判定) 年齢: 67.91

検査項目	0%	20%	40%	60%	80%	100%
HRFAI	0	0.18	0.36	0.54	0.70	0.80
HRFAI	0	0.007	0.014	0.021	0.028	0.035
検査項目を 行った際の肺癌 検診の医療費	320,895	124,101	107,546	241,349	310,152	368,300
検査項目を 行った際の肺癌 検診のコスト	598,000	401,206	444,651	518,454	592,257	666,060
検査項目の 検査コスト	0	10,990	21,980	32,970	43,960	54,950
検査項目の 導入による コストの増加額	0	-163,103	-171,986	-105,075	38,217	129,710

Takeda Medical University

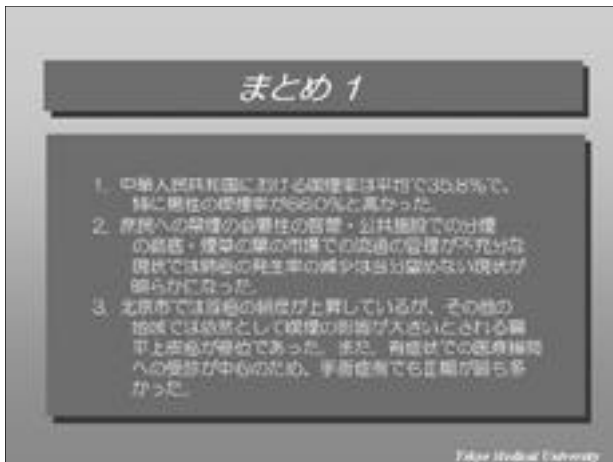
しかし、これは長期的にみますと、喀痰細胞診の効果が出てきて、全て経済効果があるというように予測しております。

【スライド-25, 26】

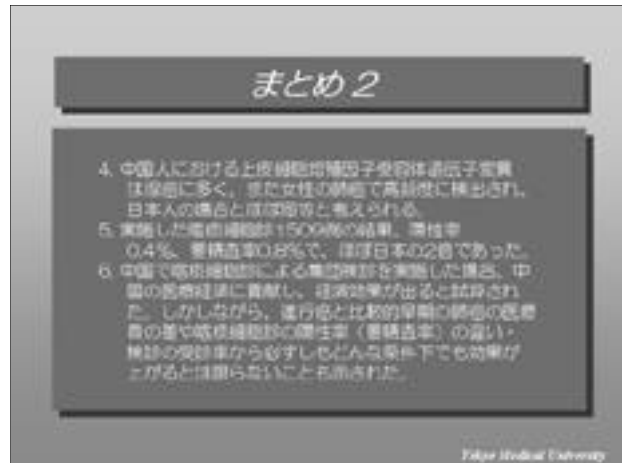
以上述べて参りましたようなことがスライドに示していますが、このまとめです。

1. 中華人民共和国における喫煙率は平均で 35.8 % で、特に男性の喫煙率が 66.0 % と高かった。
2. 庶民への禁煙の必要性の啓蒙・公共施設での分煙の徹底・煙草の葉の市場での流通の管理が不十分な現状では肺癌の発生率の減少は当分望めない現状が明らかになった。
3. 北京市では腺癌の頻度が上昇しているが、その他の地域では依然として喫煙の影響が大きいとされる扁平上皮癌が優位であった。また、有症状での医療機関への受診が中心のため、手術症例でも 期が最も多かった。
4. 中国人における上皮細胞増殖因子受容体遺伝子変異は腺癌に多く、また女性の肺

スライド-25



スライド-26



癌で高頻度に検出され、日本人の場合とほぼ同等と考えられる。

5. 実施した肺癌細胞診 1509 例の結果、陽性率 0.4 %、要精査率 0.8 %で、ほぼ日本の 2 倍であった。
6. 中国で肺癌細胞診による集団検診を実施した場合、中国の医療経済に貢献し、経済効果が出ると試算された。しかしながら、進行癌と比較的早期の肺癌の医療費の差や肺癌細胞診の陽性率（要精査率）の違い・検診の受診率から必ずしもどんな条件下でも効果が上がるとは限らないことも示された。

スライド-27



【スライド-27】

今後の課題ですが、肺癌細胞診の肺癌検診の導入をすべきと安易に申しまして、細胞診の診断をする専門医がいない。これを養成する必要がありますし、それから検査士の養成も必要になります。こういうのはお金がかかって、時間もかかります。この様な側面も考慮し、細胞診の自動化を最初から考えればスムーズに涉り、かなり医療経済に貢献できると考えます。

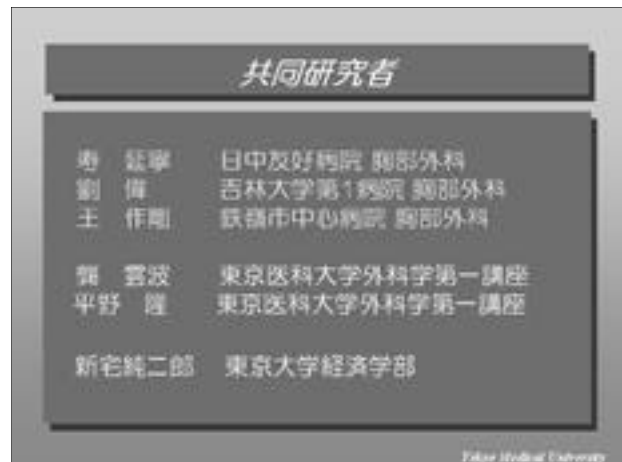
それから、発見肺癌の局在・確定診断法の導入も必要になります。肺癌が見つかったのだけれども、診断がつかないというのでは困りますので、そのための内視鏡専門医の養成も必要でしょう。

更なる調査によって、中国における肺癌診療の国際的貢献が可能であるという結論になりました。

【スライド-28】

これはこの研究に参加した方々ですが、先ほども申しましたように、ファイザーヘルスリサーチ振興財団に対して深謝いたします。有り難うございました。

スライド-28



共同研究者	
寿 益孝	日中友好病院 胸部外科
劉 博	舌林大学第1病院 胸部外科
王 作剛	鉄嶺市中心病院 胸部外科
龔 雲波	東京医科大学外科学第一講座
平野 隆	東京医科大学外科学第一講座
新宅純二郎	東京大学経済学部

質疑応答

座長： 日本の0.4%というのは、ハイリスクグループの0.4%ですか。

加藤： その通りです。日本の肺癌検診というのは、50歳以上の男性で、しかも喫煙指数（1日吸う本数×何年間吸ったかの値）が600以上の方と、半年以内に血痰が出た・咳が出る・痰が出る・それが続くという方が、肺癌検診におきまして喀痰細胞診を受けられるのです。地方自治体の補助でです。そういう方が対象になっています。肺がんのリスクが高い人々です。

座長： そういう方だから0.4%見付かっているということですね。

加藤： そうです。先ほども言いましたように、東北の宮城と春日部市というのは、対象はもっとリスクが高くて、非常に高率に見つかっているのです。東京都の検診では10万人比が60くらいしか見つからないのです。先ほどの東北地方のものは10万人比が400で高率に見つかっていますから、もう少しこの辺を加味して検討しなくてはいけなかったのですが、時間的な余裕がなくてこういう結果にまとめました。ですから、実際的には中国では、経済効果が更に高く出るだろうと思います。

会場： 先生のご研究では、政治経済都市、工業都市、農村部と、中国では3カ所の調査をされたわけですが、3カ所の間ではあまり派手な差異は出なかったということによろしいのでしょうか。

全体の経済効果などに影響するような、こういう地域ではこういうふうにやったほうが良いというほどの差はあったのか・・・

加藤： それは考えてございませんが、中国はもっと広いところで調査をすべきと考えます。何カ所かでやって平均的なものを出したいのですが、とりあえず東北地方の3カ所をやったわけです。南の方も西の方も加えて行いたかったというのが本当の気持ちですが、時間も無いし、費用も無いということで、この辺でやめました。一応農村地区、工業都市と北京のような都市型の所と選んでやった結果がこうなったわけです。

座長： 中国の人口を考えると0.8%というのは大変な数です。そういう点を含めると、予防ということも大事だと思うのですが、先生のプロジェクト中には予防的な側面は何かございますか。

加藤： それは考えておりませんで、とにかく肺癌の現状を調査しようというところから始まったのです。

一番大きな予防とは禁煙ですよね。しかし、中国の方々は禁煙に関する関心は非常に薄いのです。禁煙という言葉から予防を啓蒙していく必要があるかと思えます。また、環境の改善も必要でしょうし、化学予防の必要もありましょう。