

原発性肺癌における先行肺疾患の臨床的検討

Clinical Features of Primary Lung Cancer with Previous Lung Diseases

山崎浩一・岡本佳裕・原田敏之・若林 修・大泉聡史
上村 明・尾島裕和・小倉滋明・秋田弘俊・川上義和

要旨：1983年より1998年までに当科に入院した原発性肺癌755例のうち、先行肺疾患それぞれの合併率と先行肺疾患合併肺癌の臨床的特徴を検討した。最も合併頻度が高かったのは肺結核で125例(16.6%)、次いで肺気腫81例(10.7%)、間質性肺炎30例(4.0%)、気管支喘息14例(1.9%)、珪肺11例(1.5%)の順であった。肺気腫は合併率が年々急激に増加したが、呼吸機能には変化はなかった。肺気腫、間質性肺炎、肺結核の合併は男性に多く($P<0.01$)、肺気腫と肺結核の合併は高齢者、喫煙者に多く認められた($P<0.01$)。肺気腫、間質性肺炎、珪肺合併例で、それぞれの非合併例と比較して扁平上皮癌の比率が高く、気管支喘息合併例では腺癌が多く認められたが、肺気腫合併例($P<0.01$)を除き、統計学的有意差は無かった。間質性肺炎合併例ではStage IIIA以上の進行した症例が多く($P=0.015$)、化学療法単独と、支持療法を受けた症例が多かった。以上より、先行肺疾患合併原発性肺癌はそれぞれ特徴を持つことが確認され、今後の原発性肺癌の病因解明にも有用な情報となることが期待される。

〔肺癌 40(7): 731~736, 2000, JJLC 40: 731~736, 2000〕

Key words : Primary lung cancer, Previous lung diseases, Lung tuberculosis, Emphysema, Interstitial pneumonia

はじめに

原発性肺癌は発生率、死亡率ともに年々増加傾向にあり、病因、病態を理解して新しい治療法の進歩に役立てることが非常に重要である。これまで原発性肺癌の先行肺疾患として、肺気腫、間質性肺炎、珪肺、気管支喘息、肺結核、慢性気管支炎、bullous disease などがあり、健康人に比べ肺癌の発生率が高いことが報告されてきた^{1)~8)}。また先行肺疾患合併肺癌の臨床的特徴については個々の先行肺疾患ごとにいくつかの報告があるが、一つの施設に入院した原発性肺癌患者を対象とし、さまざまな先行肺疾患の合併率や先行肺疾患合併肺癌の臨床的特徴を検討した報告は極めて少ない。そこで今回我々は、最近16年間に当科に入院した原発性肺癌症例755例のうち先行肺疾患それぞれの合併率と先行肺疾患合併肺癌の臨床的特徴を検討したので報告する。

対象と方法

1983年1月より1998年12月までの16年間に当科に入院した未治療原発性肺癌755例(男性540例、女性215例、平均年齢 64.5 ± 10.5 歳(\pm SD))、762病変(腺癌

394例、扁平上皮癌223例、小細胞癌103例、他42例、同時性重複癌は7例)を対象とした。原発性肺癌はすべて細胞学的診断あるいは組織学的診断がなされた。

初回入院時の入院病歴を参考とし、先行肺疾患の有無について調査した。なお初回入院の際に、同時に肺癌以外の肺疾患が診断された場合にも、先行肺疾患とした。さらに原発性肺癌全症例について、性別、年齢、喫煙指数、肺癌の組織型、呼吸機能、発見動機、臨床病期、治療法の8項目について調査し、それぞれの先行肺疾患合併肺癌毎に、すべての項目について、先行肺疾患を合併しない肺癌群(全肺癌患者からその先行肺疾患を合併した肺癌患者を除いた群)を対象に統計学的検討を行った。病理組織分類は、日本肺癌学会の病理組織分類に準じて行われた⁹⁾。原発性肺癌の臨床病期分類は、1999年に日本肺癌学会により改訂されたTNM分類に統一して検討した¹⁰⁾。年齢についてはStudent t test、喫煙指数についてはMan-Whitney検定、さらに性別頻度、組織型、発見動機、臨床病期、治療法の差については χ^2 検定またはFisherの直接法を用いた。

結 果

1. 原発性肺癌における先行肺疾患の頻度

原発性肺癌755例(男性540例、女性215例)のうち最も合併頻度が高かったのは肺結核で125例(16.6%)であった。次いで、肺気腫81例(10.7%)、間質性肺炎30例(4.0%)、気管支喘息14例(1.9%)、珪肺11例(1.5%)

北海道大学医学部第1内科

別刷請求先：山崎浩一 北海道大学医学部第1内科

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

TEL: 011-716-1161

e-mail: kyamazak@med.hokudai.ac.jp

%)の順であった (Fig. 1). 慢性気管支炎の合併は1例 (0.1%), Bullous diseaseの合併は3例 (0.4%)に見られたが, 症例数が少ないことから今回の検討からは除外した. またサルコイドーシス, びまん性汎細気管支炎の合併は認められなかった.

肺気腫については, 最近になり合併率が急激に増加していることから, 16年間を4年ごとに4期に分けて肺気腫合併率を検討したところ, 第1期 (1983年~1986年), 1.1%であったのが, その後第2期 (1987年~1990年) 5.6%, 第3期 (1991年~1994年) 14.1%と増加し, 第4期 (1995年~1998年) には18.6%まで増加していた (Fig.

Fig. 1. Frequency of previous lung diseases in primary lung cancer cases

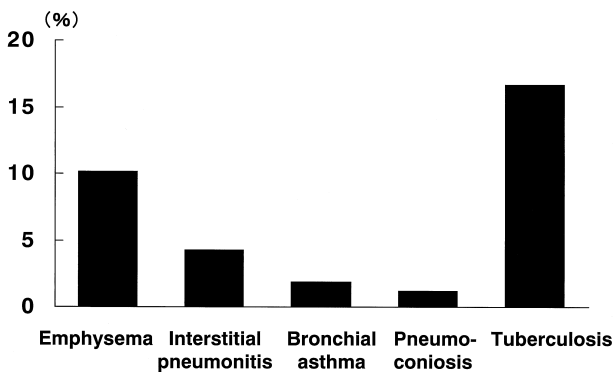
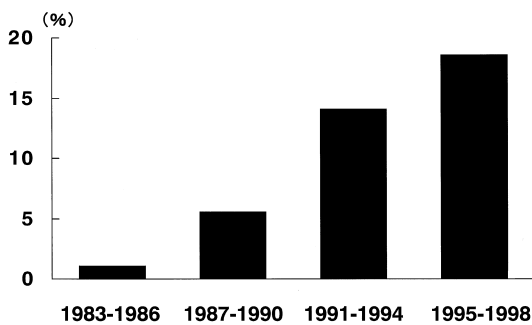


Fig. 2. Increase of frequency of primary lung cancer cases with emphysema



2). このことから呼吸機能が低下した原発性肺癌症例が増加している可能性を考え, 原発性肺癌症例の呼吸機能を調査し同様に4期に分けて検討した. Fig. 3に1秒率の推移を示すが, 第1期から第4期まで1秒率, 肺活量, および肺拡散能の低い患者の比率には変化を認めなかった. なお原発性肺癌患者における, 肺気腫以外の先行肺疾患の合併率の年次推移は, この16年間に著変は見られなかった.

II. 各先行肺疾患合併肺癌の背景因子の検討 (Table 1)

男女差を各先行疾患別に見ると, 肺気腫, 間質性肺炎, 肺結核では統計学的に有意に男性に多く認められた (P<0.01). 珪肺は合併した11症例すべてが男性であり, 気管支喘息においては, むしろ女性に多い傾向であったが, これらについては症例数が少なく有意差を認めなかった.

平均年齢は気管支喘息を除き高い傾向にあり, 肺気腫, 肺結核合併例において統計学的に有意差を認めた (P<0.01). 特に肺気腫においては原発性肺癌全症例の平均年齢よりも約5歳高かった.

喫煙指数に関しては, 肺気腫, 間質性肺炎, 肺結核合

Fig. 3. FEV1.0% distribution of primary lung cancer cases

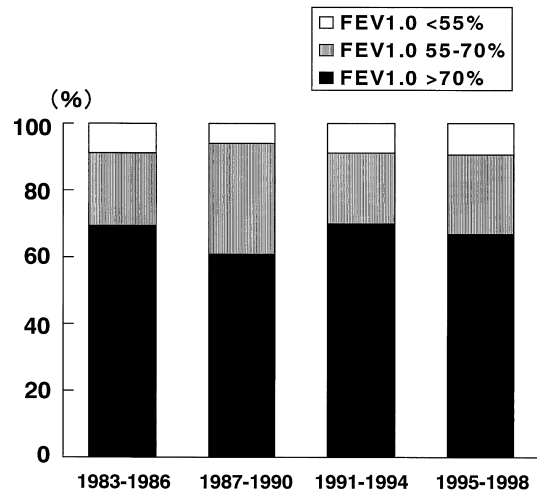


Table 1. Characteristics of primary lung cancer cases with previous lung diseases

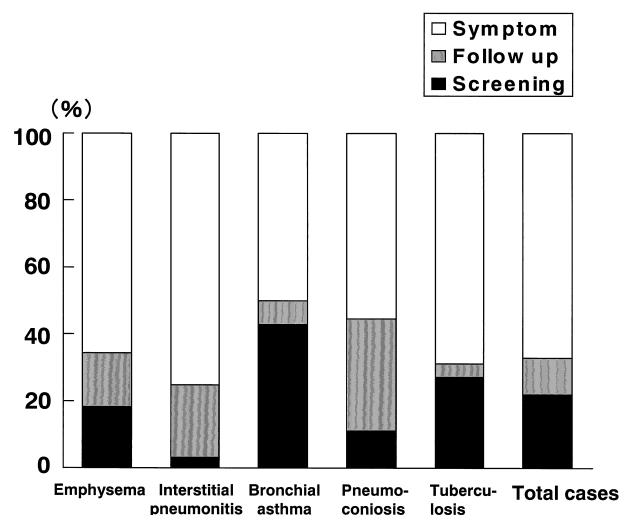
| | Total | Men | Women | Age (Mean ± SD) | Smoking index* (Mean ± SD) |
|--------------------------|-------|-------------|-------------|-----------------|----------------------------|
| Total cases | 755 | 540 (71.5%) | 215 (28.5%) | 64.5 ± 10.5 | 857.5 ± 867.3 |
| Previous lung diseases | | | | | |
| Emphysema | 81 | 73 (90.1%) | 8 (9.9%) | 69.5 ± 9.0 | 1401.3 ± 1217.4 |
| Interstitial pneumonitis | 30 | 27 (90.0%) | 3 (10.0%) | 67.3 ± 7.7 | 1044.2 ± 561.5 |
| Bronchial asthma | 14 | 9 (64.3%) | 5 (35.7%) | 64.8 ± 6.9 | 695.9 ± 498.0 |
| Pneumoconiosis | 11 | 11 (100.0%) | 0 (0%) | 68.2 ± 5.3 | 730.4 ± 480.1 |
| Tuberculosis | 125 | 102 (81.6%) | 23 (19.4%) | 67.1 ± 8.1 | 1072.9 ± 1116.2 |

* cigarettes/day × years

Table 2. Histologic type of primary lung cancer cases with previous lung diseases

| | Ad | Sq | Sm | Others | Total |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-------|
| Total cases | 394 (51.7%) | 223 (29.3%) | 103 (13.5%) | 42 (5.5%) | 762 |
| Previous lung diseases | | | | | |
| Emphysema | 33 (40.7%) | 35 (43.2%) | 10 (12.3%) | 3 (3.7%) | 81 |
| Interstitial pneumonitis | 13 (39.4%) | 13 (39.4%) | 6 (18.2%) | 1 (3.0%) | 33 |
| Bronchial asthma | 7 (50.0%) | 2 (14.3%) | 4 (28.6%) | 1 (7.1%) | 14 |
| Pneumoconiosis | 4 (36.4%) | 5 (45.5%) | 1 (9.1%) | 1 (9.1%) | 11 |
| Tuberculosis | 64 (51.2%) | 44 (35.2%) | 14 (11.2%) | 3 (2.4%) | 125 |

Fig. 4. Reason for detection of primary lung cancer cases with previous lung diseases



併例で高く、肺気腫、肺結核合併例において統計学的に有意差を認めた ($P < 0.01$)。特に肺気腫合併例では約 1.6 倍であった。一方、気管支喘息、珪肺合併例では低い傾向にあったが、有意差は認めなかった。

III. 各先行肺疾患合併肺癌の組織型の検討 (Table 2)

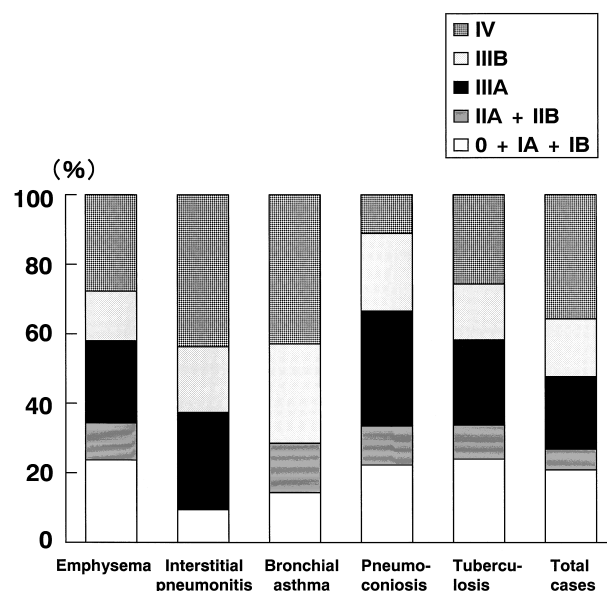
762 病変の組織型は腺癌が最も多く、394 例 (51.7%)、扁平上皮癌 223 例 (29.3%)、小細胞癌 103 例 (13.5%)、その他 42 例 (5.5%) であった。各先行疾患別に見ると、肺気腫では有意に扁平上皮癌の比率が高かった ($P < 0.01$)。間質性肺炎および珪肺においても、扁平上皮癌が、気管支喘息では腺癌が多い傾向にあったが、いずれも統計学的有意差は認めなかった。

IV. 先行肺疾患合併肺癌の発見動機、臨床病期、治療法の検討

各先行疾患別に見た発見動機の検討では、気管支喘息と肺結核で検診発見が多く、間質性肺炎および珪肺では通院中に発見される例が多い傾向にあったが、いずれも統計学的有意差は認めなかった (Fig. 4)。

臨床病期の検討では、間質性肺炎で有意に Stage IIIA

Fig. 5. Clinical stages of primary lung cancer cases with previous lung diseases



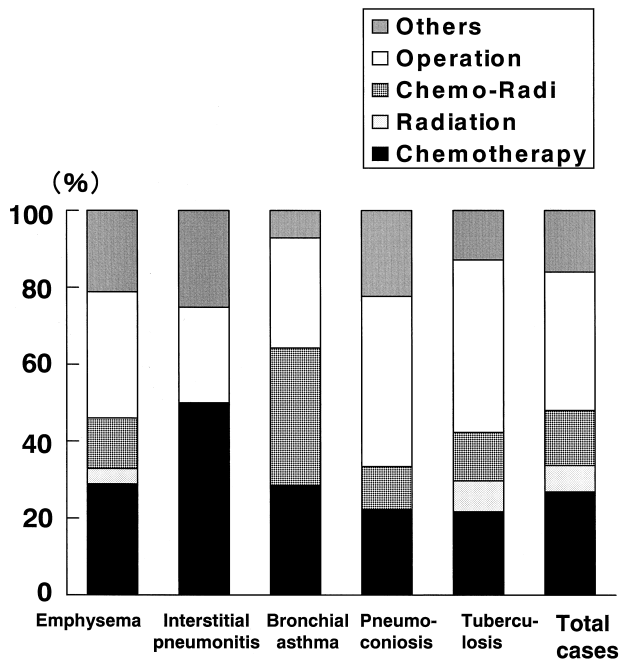
以上の進行した症例が多かった ($P = 0.015$) が、その他の疾患では特に傾向は認められなかった。

治療法は、間質性肺炎では化学療法単独と、支持療法を受けた症例が多く、急性増悪を引き起こす可能性のある放射線療法、および化学療法放射線療法併用療法¹¹⁾¹²⁾を受けた症例は 1 例も無かった。一方、珪肺と肺結核では手術を受けた症例がやや多く、気管支喘息では化学療法放射線療法併用療法を受けた症例を多く認めたが、いずれも統計学的有意差はなかった。肺気腫合併肺癌では特徴と考えられる治療法は認められなかった。

考 案

今回検討した先行肺疾患のうち、初回入院時に最も合併頻度が高かったのは肺結核で 125 例 (16.6%) であった。次いで、肺気腫 81 例 (10.7%)、間質性肺炎 30 例 (4.0%)、気管支喘息 14 例 (1.9%)、珪肺 11 例 (1.5%) の順であった。しかしながら、これらの疾患のうち診断基準があるのは間質性肺炎だけで、それ以外の疾患については臨床的に診断されることが多いため、原発性肺癌に

Fig. 6. Treatment for primary lung cancer cases with previous lung diseases



における先行性肺疾患の合併率をお互いに比較し合うことには慎重を期さねばなるまい。さらに今回の検討は原発性肺癌として当科へ入院した時点での合併率を見ているに過ぎず、これらの疾患が原発性肺癌を引き起こしやすいかどうかについては、厳密なコントロールを置いて調査する必要がある。そのためには、先行肺疾患を持った患者を prospective に経過観察し、原発性肺癌の発症の有無を検討する必要がある。また年齢や喫煙の程度を一致させる必要があり、決して容易ではない。これまで肺気腫、間質性肺炎、珪肺、気管支喘息、肺結核、慢性気管支炎などで有意に原発性肺癌を引き起こしやすいと報告されているが、正確な危険率は性別、喫煙の程度により様々であり不明な点も多い^{1)~7) 3) 4)}。

今回の検討で合併率が最も高かったのは陈旧性を含めた肺結核である(125例, 16.6%)。肺結核症の既往歴を有する場合、肺癌のハイリスク例となるかどうかについては一定の見解が得られていない^{1) 3) 5)}が、原発性肺癌、肺結核ともに発生頻度の高い疾患であるため、日常両疾患が合併する患者に遭遇することも少なくない。今回の検討では、肺結核合併肺癌は、男性に多く、平均年齢と喫煙指数が高いなど、これまでの報告に合致するものであった^{15) 16)}。

次いで、肺気腫(81例, 10.7%)が多く見られたが、肺気腫も肺癌発生頻度の高い先行肺疾患の一つとして知られている^{1)~4)}。興味深いことに最近になり原発性肺癌における肺気腫合併率が急激に増加している(Fig. 2)。しかし呼吸機能はこの間変化が認められず(Fig. 3)、従って

これは、患者側の要因ではなく、診断する医療側の要因と考えられる。おそらく、その最大の理由は胸部CTの普及および進歩、特に高分解能CT(HRCT)により局所的な透過性亢進(low attenuation area, LAA)の検出による肺気腫の診断の普及と考えられる¹⁷⁾。肺気腫合併肺癌の特徴としては、これまでの報告と同様に¹⁸⁾、男性に多く、平均年齢と喫煙指数が高い傾向にあった。また組織型では、肺気腫非合併肺癌と比較して、扁平上皮癌が多く認められた。発見動機、臨床病期、治療法には目立った特徴は見られなかった。

間質性肺炎も肺癌発生頻度の高い先行肺疾患の一つとして知られている¹⁾。当科にて行った間質性肺炎の追跡調査においても、4~10年の経過観察中18%に肺癌の合併が見られ、性、年齢、喫煙指数をマッチさせた肺気腫群での肺癌合併率2.2%と比較して有意に高かった⁵⁾。性別ではこれまでの報告と同様に有意に男性に多く、統計学的に有意差はなかったが平均年齢、喫煙指数ともに高い傾向にあった¹¹⁾。組織型の比率はこれまでの報告ではさまざまであるが^{5) 11)}、今回の検討では腺癌と扁平上皮癌がほぼ同数であった。病期について見ると間質性肺炎合併肺癌の特徴の一つとして、肺癌診断時にStage III以上の進行した症例が明らかに多いことがあげられる^{5) 11)}。その原因の一つとして背景に網状粒状影があるため肺癌の病変が腫瘤影と認識されるまでに時間がかかることが考えられる。また、結果的に手術症例が少ないために病理学的病期が不明であるが、間質性肺炎においても非特異的に縦隔リンパ節の腫大が認められることがあることから、病期が実際より悪い方に評価されている可能性もあると考えられる。

気管支喘息患者における肺癌の発生頻度について、Vesterinenらは⁷⁾、78,000例の気管支喘息患者の追跡調査をした結果、男性で1.32倍、女性で1.66倍の危険率で肺癌に罹患しやすいことを報告した。さらにMayneら²⁾は、非喫煙者で1.82倍の危険率で肺癌に罹患しやすいことを報告した。しかし気管支喘息合併肺癌の臨床的特徴については、これまで様々な報告があるが^{7) 19)}一致した見解が得られていない。今回の検討においても症例数が少なく、統計学的な検討は難しいが、検診発見例が多く、組織型では腺癌の比率が高い傾向にあり、化学療法放射線療法併用療法を受けた症例が多い傾向にあった。また、喫煙指数は非合併例に比べるとやや低いものの、有意な差は認めなかった。梅木ら¹⁹⁾は、気管支喘息患者のうち原発性肺癌を合併した群は、肺外悪性腫瘍を合併した群に比べ、有意に喫煙指数が高いことを報告しており、気管支喘息患者においても喫煙が肺癌発症に影響を及ぼしている可能性が推測される。

珪肺症と肺癌の病因的関連についてこれまで多くの臨床疫学的研究および基礎的研究が報告されてきたが、施

設によって結果は一定せず , その関連性は未だ明らかではない^{6,13,14,20} . 今回の検討では珪肺の合併は 11 例のみであり統計学的な検討は難しいが , 全例男性であり , 平均年齢が高く , また扁平上皮癌の比率が高い (11 例中 5 例) など , これまでの報告に一致する点が多く認められた²¹ .

まとめ

1983 年より 1998 年までの 16 年間に当科に入院した原発性肺癌症例 755 例の先行肺疾患の合併率と先行肺疾患合併肺癌の臨床的特徴を検討した .

1 . 最も合併頻度が高かったのは肺結核で 125 例 (16.6 %) , 次いで肺気腫 81 例 (10.7 %) , 間質性肺炎 30 例 (4.0 %) , 気管支喘息 14 例 (1.9 %) , 珪肺 11 例 (1.5 %) の順であった .

2 . 肺気腫については合併率が急激に増加していたが , 呼吸機能には変化は認めず高分解能 CT の普及など

診断技術の進歩によると考えられた .

3 . 性別 , 喫煙については , 肺気腫 , 間質性肺炎 , 肺結核の合併は男性に多く , 中でも肺気腫と肺結核の合併は高齢者 , 重喫煙者に多く認められた .

4 . 組織型では , 肺気腫 , 間質性肺炎 , 珪肺で扁平上皮癌の比率が高く , 気管支喘息では腺癌が多く認められたが肺気腫を除き統計学的有意差は無かった .

5 . 臨床病期 , 治療法については , 間質性肺炎で Stage IIIA 以上の進行した症例が多い傾向にあり ($P=0.015$) , 化学療法単独と支持療法を受けた症例が多く , 放射線療法 , および化学療法放射線療法併用療法を受けた症例は 1 例も無かった .

6 . 以上より , 先行肺疾患合併原発性肺癌はそれぞれ特徴を持つことが確認され , 今後の原発性肺癌の病因解明 , ハイリスクグループの同定 , スクリーニングにも有用な情報となることが期待される .

小島哲弥 北海道大学医学部第 1 内科
広海弘光 同
(現 : 帯広厚生病院第 1 内科)

本村文宏 同
石田 卓 同
(現 : 福島県立医科大学呼吸器科)

文 献

- 1) Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, et al : Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 141 : 1023-1032, 1995.
- 2) Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT : Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 149 : 13-20, 1999.
- 3) Skillrud DM, Offord KP, Miller RD : High risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched controlled study. *Ann Intern Med* 105 : 503-507, 1986.
- 4) Tockman MS, Anthoniesen NR, Wright EC : Airway obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 106 : 512-518, 1987.
- 5) 大塚義紀, 浮田英明, 正木芳孝, 他 : 特発性間質性肺炎 (IIP) からの肺癌発症 prospective study . *日胸疾会誌* 29 : 560-565, 1991.
- 6) 菊地浩吉, 神田 誠, 武田勝男, 他 : 剖検例より見た北海道の珪肺症と肺癌の関係 . *肺癌* 10 : 135-144, 1969.
- 7) Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, et al : Cancer Incidence among 78000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol* 22 : 976-982, 1993.
- 8) Zulueta JJ, Bloom SM, Rozansky MI, et al : Lung Cancer in patients with bullous disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 519-522, 1996.
- 9) 日本肺癌学会編 : 臨床病理 肺癌取扱い規約 , 第 5 版 . 組織分類 . 金原出版 , 東京 , 91-140 頁 , 1999.
- 10) 日本肺癌学会編 : 臨床病理 肺癌取扱い規約 , 第 5 版 . TNM 分類 . 金原出版 , 東京 , 25-32 頁 , 1999.
- 11) 竹内英治, 山口俊彦, 森 雅秀, 他 : 肺癌を合併した特発性間質性肺炎症例の臨床的検討 . *日胸疾会誌* 34 : 653-658, 1991.
- 12) Makimoto T, Tsuchiya S, Hayakawa K, et al : Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 29 : 192-199, 1999.
- 13) Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, et al : Mortality among dustexposed Chinese mine and pottery workers. *J Occup Med* 34 : 311-316, 1992.
- 14) Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, et al : Silica and lung cancer : A controversial issue. *Eur Respir J* 4 : 730-744, 1991.
- 15) 倉澤卓也 : 肺結核と肺癌の合併 . *日本臨床* 56 : 3167-3170, 1998.
- 16) 青木洋介, 黒木茂高, 日浦研哉, 他 : 肺癌患者における肺結核の臨床的検討 . *結核* 66 : 727-732, 1991.
- 17) Betsuyaku T, Yoshioka A, Nishimura M, et al : Pulmonary function is diminished in older smokers and ex-smokers with low attenuation area on high-resolution computed tomography. *Respiration* 63 : 333-338, 1996.
- 18) 宮本 宏, 方波見基雄, 岸不盡彌, 他 : 慢性閉塞性肺疾患に合併した肺癌の臨床的 , 病理組織学的特徴 . *日胸疾会誌* 28 : 736-740, 1990.
- 19) 梅木茂宣, 橋口浩二, 沖本二郎, 他 : 気管支喘息に合併した原発性肺癌 肺外悪性腫瘍合併例との比較検討 . *アレルギー* 40 : 126-131, 1991.
- 20) 方波見基雄, 三上 洋, 木村清延, 他 : 塵肺症における p53 癌抑制遺伝子の発現異常 . *日本災害医学会誌* 43 : 653-660, 1995.
- 21) 児島康浩 : じん肺症に合併した肺癌の臨床的検討 . *日呼吸会誌* 36 : 750-755, 1998.

Clinical Features of Primary Lung Cancer in Cases with Previous Lung Diseases

Koichi Yamazaki, Yoshihiro Okamoto, Toshiyuki Harada, Osamu Wakabayashi, Satoshi Oizumi, Akira Kamimura, Hirokazu Ojima, Shigeaki Ogura, Hirotohi Akita and Yoshikazu Kawakami

First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan

Objective : We studied clinical features of primary lung cancer in cases with previous lung diseases.

Study Design : A total of 755 patients with primary lung cancer who were admitted to our hospital from January, 1983 to December, 1998 were investigated retrospectively.

Results : Lung tuberculosis was the most frequently found previous lung disease in primary lung cancer (16.6%), followed by emphysema (10.7%) interstitial pneumonitis (4.0%) bronchial asthma (1.9%) and pneumoconiosis (1.4%) Cases with primary lung cancer and emphysema increased during this period, whereas respiratory function, including FEV1.0%, did not show significant differences. The frequency of males was significantly higher for cases with emphysema, interstitial pneumonitis or lung tuberculosis than that of females ($P<0.01$) The average age at onset and the smoking index were significantly higher for patients with emphysema or lung tuberculosis than for those without ($P<0.01$). Squamous cell carcinoma occurred more frequently in cases with emphysema, interstitial pneumonitis or pneumoconiosis than other histologic types, while adenocarcinoma occurred more in cases with bronchial asthma than with other histologic types, although the differences were not significant except for emphysema ($P<0.01$) In addition, the frequency of advanced stages (Stages III and IV) was significantly higher for those with interstitial pneumonitis than that of less advanced stages ($P=0.015$)

Conclusion : Primary lung cancer following different previous lung diseases has its own clinical features and it would be useful to understand these characteristics to clarify the etiology of primary lung cancer.

Tetsuya Kojima, Fumihiko Honmura, Hiromitsu Hiroumi and Takashi Ishida

First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060 8638, Japan
