

原発性肺癌の年齢別臨床的特徴の検討

Clinical Features of Primary Lung Cancer According to Age

小島哲弥・山崎浩一・岡本佳裕・原田敏之・若林 修
大泉聡史・石田 卓・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，762病変を年齢によって40歳以下，41～50歳，51～60歳，61～70歳，71～80歳，81歳以上の6群に分類し，各グループの臨床的特徴について検討した．組織型では若年齢であるほど腺癌の比率が高く，高年齢になるほど扁平上皮癌の比率が増加していた．この傾向は男性，喫煙者群において明らかであったが，女性，非喫煙群では年齢とは無関係に腺癌の比率が高かった．発見動機では40歳以下において有症状受診例が約76%と高く，81歳以上では他疾患治療中の症例が多く見られた ($p < 0.0001$)．自覚症状は，50歳以下で疼痛 ($p = 0.0022$) と脳神経症状 ($p = 0.0004$) が多く認められた．臨床病期の検討では，40歳以下では有意にStage IVの比率が高かった ($p = 0.0003$)．遠隔転移臓器では，81歳以上では脳転移が少なかった ($p = 0.0008$)．治療方法は81歳以上では80歳以下の症例と比較し手術例が少なく ($p < 0.0001$)，対症療法が多かった ($p = 0.0003$)．

〔肺癌 40 (7) : 751～757, 2000, JJLC 40 : 751～757, 2000〕

Key words : Primary lung cancer, Age, Adenocarcinoma, Smoking

はじめに

原発性肺癌は近年発生率，死亡率ともに着実に増加しており，我が国の死因として1993年には男性では全悪性腫瘍中1位となっている¹⁾．従来，原発性肺癌は比較的高齢者の悪性腫瘍として認識されてきたが，近年の診断技術の向上やCT scanによる検診の普及に加え，喫煙開始年齢の若年齢化により比較的若い年齢の肺癌発生数が今後さらに増加することが予想される．一方で高齢者肺癌の発生数も，日本の平均寿命の延長や住民検診の普及に伴い増加している．以上より，今後幅広い年齢において原発性肺癌の発生数が増加することが予想され，適切な診療を施すためには，年齢別の患者背景，臨床的特徴などを理解，掌握することが重要である．

これまで若年者^{2)～13)}あるいは高齢者^{14)～15)}に限局しての原発性肺癌の臨床的特徴の検討は報告されているが，一つの施設に入院した原発性肺癌患者を対象とし，複数の年齢別グループに分類してそれぞれのグループにおける臨床的特徴を検討した報告はほとんどない．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，762病変を年齢によって6つのグループに分類

し，そ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患者755例，762病変(男性540例，女性215例，平均年齢 64.5 ± 10.5 歳 (\pm SD))，腺癌394病変，扁平上皮癌223病変，小細胞癌103病変，その他42病変)を対象とした．原発性肺癌はすべて細胞学的あるいは組織学的診断がなされた．

原発性肺癌全症例を初回入院時の年齢より40歳以下，41～50歳，51～60歳，61～70歳，71～80歳，81歳以上の6つのグループに分類した(Table 1)．入院病歴を参考にして，原発性肺癌全症例について，組織型，発見動機，自覚症状，臨床病期，転移部位，治療法などについて調査し，各グループ間で比較検討した．病理組織分類は，日本肺癌学会の病理組織分類に従って行われた¹⁶⁾．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¹⁷⁾．統計学的検討は，各グループ間における臨床的特徴の差について χ^2 検定またはFisherの直接法を用いた．

結 果

I. 年齢別の組織型の検討

今回対象とした全原発性肺癌症例の組織型の比率を年齢別に比較した(Fig. 1A)．全体の傾向として若年齢であるほど腺癌の比率が高く，高年齢になるほど扁平上皮癌

北海道大学医学部第一内科

別刷請求先：山崎浩一 北海道大学医学部第一内科

〒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

Table 1. Characteristics of primary lung cancer according to age.

	Total	Men	Women	Smoker	Non-smoker	Smoking Index* (Mean ± SD)
Age						
40	21	16	5	18	3	355.7 ± 232.7
41 ~ 50	59	37	22	40	19	568.3 ± 411.3
51 ~ 60	141	94	47	103	38	663.1 ± 450.2
61 ~ 70	283	205	78	223	60	860.5 ± 547.3
71 ~ 80	222	169	53	178	44	1086.7 ± 706.0
81	36	25	11	27	9	1076.2 ± 708.9
Total cases	762	546	216	589	173	858.6 ± 868.7

*cigarettes/day × years

Fig. 1. Histological types of primary lung cancer according to age. A ; all cases, B ; male cases, C ; female cases. Ad, adenocarcinoma, Sq, squamous cell carcinoma, Sm, small cell carcinoma

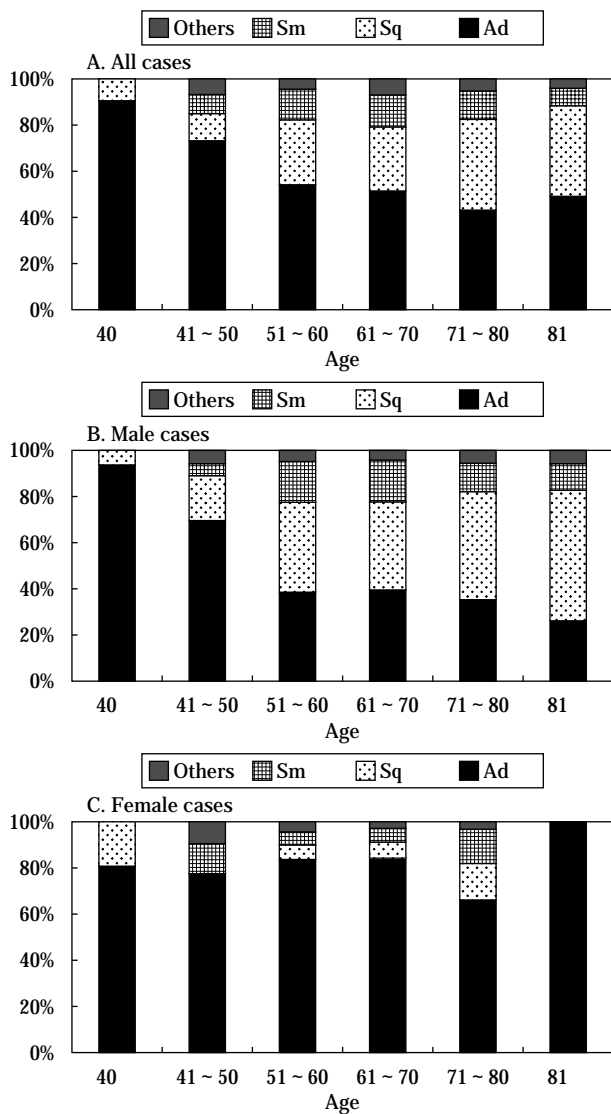
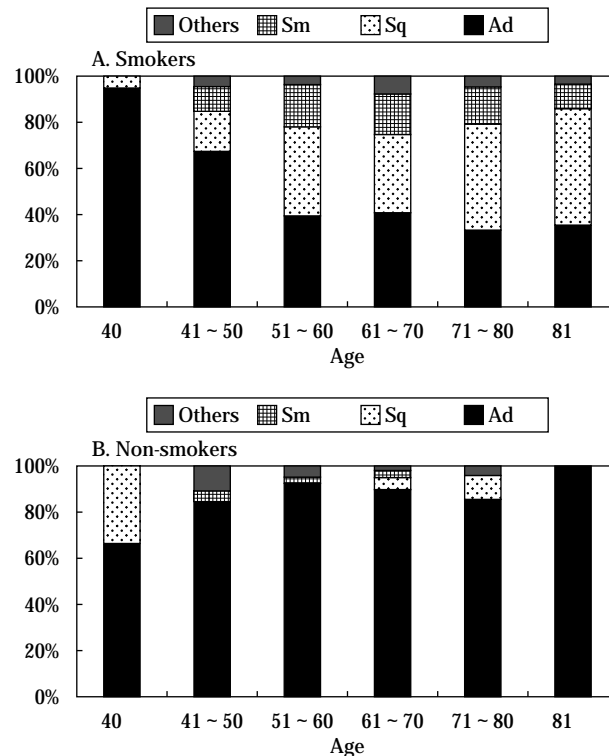


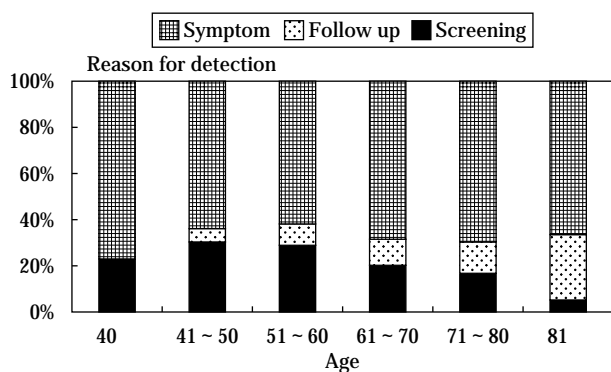
Fig. 2. Histological types of primary lung cancer according to age. A ; cases who had smoked, B ; cases who had not smoked.



の比率が増加していた。統計学的検討では、50歳以下では51歳以上と比較し、腺癌の比率が有意に高く ($p < 0.0001$)、また51歳以上では50歳以下と比較し、扁平上皮癌の比率が有意に高かった ($p = 0.0001$)。小細胞癌、その他の比率に関しては年齢間の比率に有意な差は認められなかった。

これらの症例を男女別に分けて、組織型の検討を行った (Fig. 1B, C)。男性では原発性肺癌全症例における検討と同様に、高年齢になるほど腺癌の比率が低下し扁平上皮癌の比率が増加していた。統計学的検討では、50

Fig. 3. Reason for detection of primary lung cancer according to age.



歳以下では 51 歳以上と比較し，腺癌の比率が有意に高く ($p < 0.0001$)，また 51 歳以上では 50 歳以下と比較し，扁平上皮癌の比率が有意に高かった ($p = 0.0003$)。一方女性では男性とは異なり，各年齢で腺癌の比率が高かった。

II. 組織型に対する喫煙の影響

次に全症例を喫煙群と非喫煙群にわけて組織型の比率を検討した。喫煙群では高年齢になるほど扁平上皮癌が増加し，腺癌が減少していた。統計学的検討においても 50 歳以下では 51 歳以上と比較し，腺癌の比率が有意に高く ($p < 0.0001$)，また 51 歳以上では 50 歳以下と比較し，扁平上皮癌の比率が有意に高かった ($p = 0.0001$) (Fig. 2A)。一方，非喫煙群では全年齢を通じて腺癌の比率が圧倒的に高く，扁平上皮癌の比率は極めて低いものであった (Fig. 2B)。なお Fig. 2B では 40 歳以下で扁平上皮癌が多いように見えるが，40 歳以下の非喫煙者は 3 例のみでそのうち 2 例が腺癌 (66.7%)，1 例が扁平上皮癌 (33.3%) であったためであり，統計学的にも有意差を認めなかった。またこの結果は男性のみ，女性のみに限局しても同様であった (データは示さず)。

III. 年齢別の発見動機

今回対象とした原発性肺癌全症例の発見動機 (有症状受診，他疾患治療中，検診発見の 3 種類) の比率を各年齢ごとに比較検討した (Fig. 3)。全ての年齢で有症状受診の比率が高く，約 60% から 80% をしめていた。一方で 40 歳以下では他疾患治療中の発症は全く無く，有症状受診が約 76% であった。しかし他疾患治療中の比率は高年齢になるほど高く，80 歳以下と 81 歳以上の 2 群間においては他疾患治療中の比率に統計学的有意差を認めた ($p < 0.0001$)。

IV. 年齢別の診断時自覚症状の検討

原発性肺癌の診断が確定した際の自覚症状の中で頻度の多い順から 9 つの症状 (咳嗽，血痰，疼痛，呼吸困難，発熱，体重減少，全身倦怠感，脳神経症状，嘔声) に注目した。これらの発生頻度を年齢別に比較すると，疼痛と脳神経症状の比率が年齢と共に低下する傾向がみられた (Fig. 4)。統計学的検討では，50 歳以下で 51 歳以上と比較し疼痛 ($p = 0.022$) および脳神経症状 ($p = 0.0004$) が有意に高かった。

V. 年齢別の臨床病期の検討

次に初回入院診断時の臨床病期を各年齢間で比較検討した (Fig. 5)。若年齢であるほど stage IV の比率が高く，高年齢になるほどその比率が低下していた。統計学的検討においても 40 歳以下では 41 歳以上と比較し有意に stage IV が多かった ($p = 0.0003$)。

VI. 年齢別の遠隔転移臓器の検討

初回入院診断時における遠隔転移の臓器別の頻度を年齢間で比較検討した (Fig. 6)。81 歳以上では脳転移が有意に少なかった ($p = 0.0008$) が，その他の臓器では年齢間に一定の傾向は認めなかった。

VII. 年齢別の治療方法の検討

治療方法は手術，放射線単独，化学療法単独，化学療

Fig. 4. Major symptoms in cases with primary lung cancer according to age.

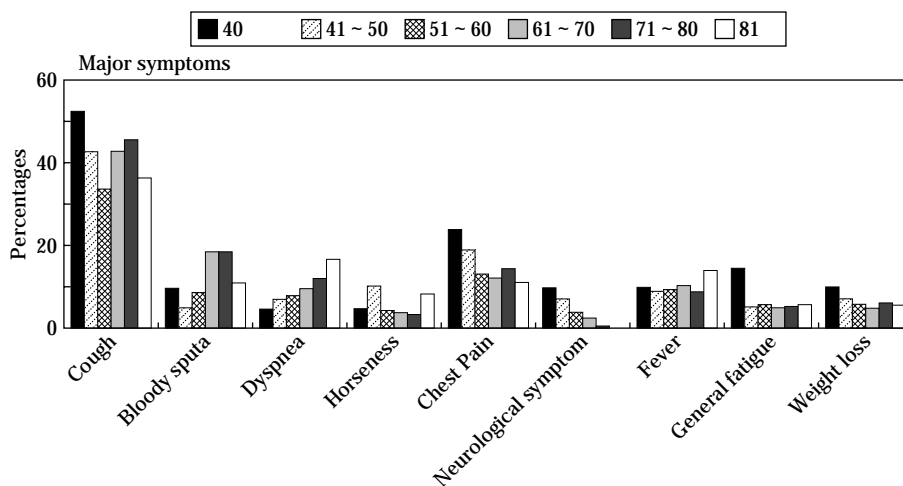
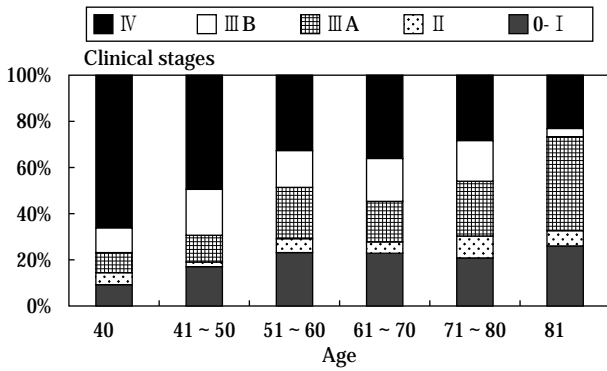


Fig. 5. Clinical stages of primary lung cancer according to age.



法放射線併用，その他に分類した．その他はほとんどが Best Supportive Care であったが，胸膜癒着療法，ステント挿入術等を施行した症例も少数みられた．年齢別の比較では (Fig. 7)，81 歳以上の群では 80 歳以下の群と比較し有意に手術の比率が低く ($p < 0.0001$)，その他の比率が高かった ($p = 0.0003$)．また放射線化学療法併用の比率が高年齢になるほど減少する傾向がみられた．

考 案

若年者肺癌の組織型に関しては欧米，本邦ともに腺癌の比率が高く扁平上皮癌の比率は低いとする報告が多く²⁾⁻⁹⁾¹⁸⁾，我々の結果もこれらに矛盾しないものであった．我々の施設では，1967 年から 1982 年に入院した 494 例の原発性肺癌についても同様の検討を行い報告した¹⁹⁾．その結果 40 歳以下では 66.7% と高率に腺癌を認めたと，40 歳から 80 歳は腺癌の比率は 40% 前後で一定しており，今回の我々の検討とはわずかに異なるもので

あった．すなわち 1967 年から 1982 年の検討と比較し，今回の 1983 年から 1998 年の検討では，40 歳以下と 41 ~ 50 歳で腺癌の比率が上昇しており，50 歳以下の腺癌が近年増加傾向にあるものと考えられた．

また加齢に伴い扁平上皮癌の発生率が増加するという結果は，Table 1 に示すように高年齢になるほど Smoking Index が高いことを考え合わせると，従来より言われている“扁平上皮癌の発生には喫煙が強く関係する”ということ裏付けしている可能性が考えられる．そこで喫煙の組織型に及ぼす影響を明確にするために，喫煙者と非喫煙者に分けて年齢別の組織型比率を検討した．喫煙群では高年齢になるほど扁平上皮癌が増加し腺癌が減少する傾向がみられた．一方で非喫煙群では全年齢を通じて腺癌の比率が圧倒的に高く，扁平上皮癌の比率は極めて低いものであった．肺癌の組織型と喫煙との関係は，従来より扁平上皮癌，小細胞癌は関連性が高く，反対に腺癌は関連性が低いと報告されてきている．しかし最近では腺癌でもある程度喫煙との関連があることを示唆した報告も散見され²⁰⁾²¹⁾，さらに喫煙と若年者肺癌（多くは腺癌）の発症の関連性を示唆する報告も散見されている²⁾⁴⁾¹¹⁾¹²⁾．今回の我々の結果では扁平上皮癌の発症には明らかに喫煙の影響が大きいことが示唆されたものの，腺癌に対する喫煙の影響は明らかにはならなかった．

さらに男女別の検討では，男性においては全体の検討結果とほぼ同様であったが，女性においては各年齢いずれも圧倒的に腺癌の発生率が高かった．従来女性の肺癌における臨床的特徴として腺癌の占める割合が大きいことが挙げられてきた²²⁾⁻²⁴⁾．日本たばこ産業株式会社の調査では成人女性の平均喫煙率は 15.2% とされており，成人男性の 58.8% に比べると 1/4 程度と低いことから，女性肺癌の発症因子については，受動喫煙を指摘する報

Fig. 6. Major metastatic sites of primary lung cancer according to age.

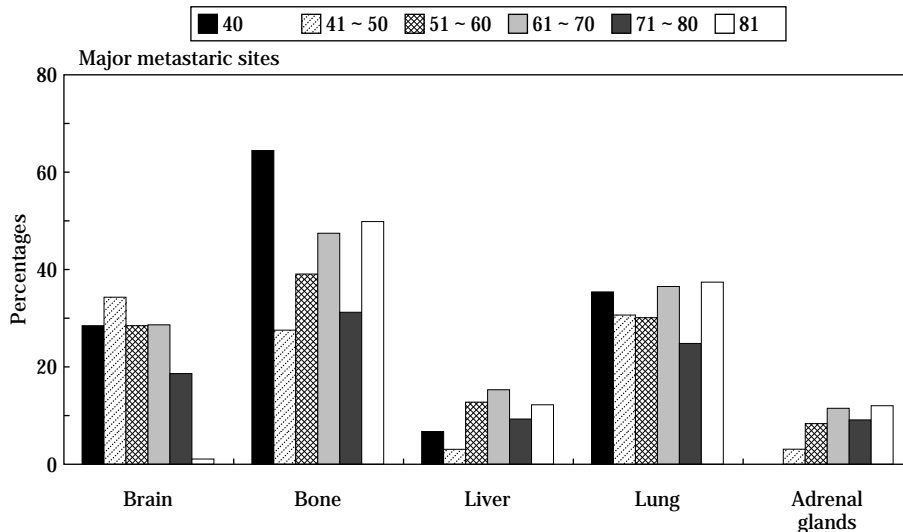
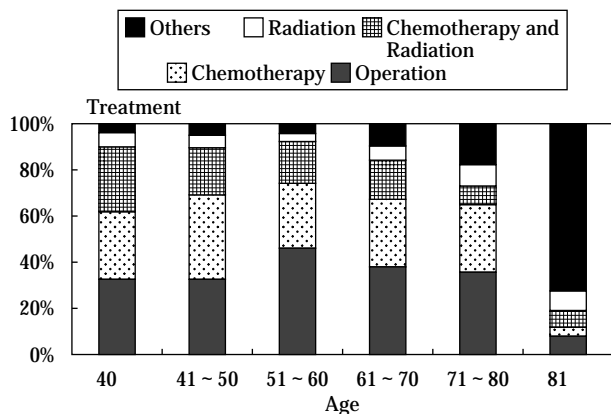


Fig. 7. Treatment for primary lung cancer according to age.



告^{25,26)}、家族歴を指摘する報告²⁷⁾などが散見されるが、いまだ確定的なものはない。

年齢別発見動機の検討では、40歳以下では有症状受診症例が約76%と多く、一方で高年齢になるほど他疾患治療中発見例が増加していた。発見動機に関する過去の報告では、全年齢で有症状受診が50~70%、検診発見が10~30%、他疾患治療中が10~30%程度と、有症状群が過半数を占めている^{28,29)}。また40歳以下に限ると有症状発見が欧米で67~96%²⁾⁻⁵⁾、本邦で55~80%⁶⁾⁻⁹⁾と全年齢に比べて同程度かそれ以上に高いという報告例が多いが、その一方で検診が普及してきた最近の報告においては検診発見例が47%程度みられたとの報告もある。反対に80歳以上の高齢者肺癌症例の発見動機に関する報告は少ないが、門倉らの報告によれば他疾患治療中に発見された肺癌症例では、他の群と比べて平均年齢が69.4歳と高いとされている¹⁸⁾。今回の結果は高年齢になるほど慢性疾患で通院している可能性が高いことを反映したものと思われる。

原発性肺癌症例の年齢別臨床病期の検討では、40歳以下の群ではIII期以上が76.2%、IV期が66.7%と進行例が多く、年齢間の比較では若年齢であるほどstage IVの比率が高かった。過去の報告でも若年齢では高齢者と比較し発見時の臨床病期が進んだ症例が多いとするものがほとんどで、III期以上が66~90%でその大半はIV期であるとしており^{4,8,9)}、我々の結果と一致する。転移臓器

の検討では、脳転移が若年者程多い傾向が見られ、これが若年者ほど脳神経症状が多い原因となっていると考えられた。疼痛が若年齢であるほど多い原因として骨転移の発症率の違いが予想されたが、これに関しては年齢間で差は見られなかった。若年者肺癌は発育進展が極めて急速で生物学的悪性度が高い傾向にあるとされている¹³⁾。その高い悪性度を反映した腫瘍の周囲組織への浸潤が今回の疼痛発症頻度の上昇につながっていると推測される。

最後に診断確定後に選択された初回治療の年齢別検討では81歳以上の群では有意に80歳以下の群に比べて手術の比率が低く、放射線化学療法併用の比率も高年齢になるほど減少する傾向が見られた。81歳以上でstage IVの比率が低いにもかかわらずBest Supportive Careに留まる症例が多いということは、手術や放射線化学療法併用などの高侵襲の治療法は患者の加齢や合併症に伴う全身状態の低下を危惧して敬遠されていることを示唆していると考えられる。しかし高齢者肺癌が増加し、また老年医療の進歩しつつある昨今、80歳以上の肺癌症例に対し積極的に手術を行うべきだという考えが普及しつつある。上原らは80歳以上の非小細胞肺癌stage I 30例のうち18例(60%)に手術を施行し、手術群の5年生存率は48.6%、非手術群では5年生存例はみられなかったと報告している¹⁴⁾。また佐藤らは80歳以上のstage I 原発性肺癌16例のうち11例(68.8%)に手術を施行し、手術群の5年生存率は54%にのぼり、非手術群と比較して予後良好であったと報告している¹⁵⁾。一方で、高齢者で懸念される手術関連死亡率に関しては、80歳以上の症例においては術後30日以内で2.2~8.1%、在院死としても15%程度と報告されている³⁰⁾。この数字自体は決して安全とは言いがたいが、上原ら、佐藤らの報告にもあるように手術例で明らかに5年生存率が上昇していることをふまえると、個々の症例の慎重な機能的評価、術式の選択、慎重な術後管理を前提として今後積極的に手術を勧めていくべきであると考えられる。

以上より、原発性肺癌はその発症する年齢によって臨床の特徴が異なり、これらの特徴を認識することが今後の肺癌診療に有用であると考えられた。

尾島 裕和 北海道大学医学部第一内科
上村 明 同

広海 弘光 同
本村 文宏 同

文 献

1) 内閣統計局篇：国民衛生の動向，厚生省の指標 42：43-72, 1995.
2) Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, et al : Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. Ann

Thorac Surg 36 : 509-515, 1983.
3) Larrieu AJ, Jamieson WRE, Nelems JMB, et al : Carcinoma of the lung in patients under 40 years of age. Am J Surg 149 : 602-605, 1985.

- 4) Antkowiak JG, Regal AM, Takita H : Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg* 47 : 391-393, 1989.
- 5) Icard P, Regnard JF, Napoli S, et al : Primary lung cancer in young patients : A study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 54 : 99-103, 1992.
- 6) 水谷文雄,長尾啓一,山口哲生,他 : 若年者肺癌の臨床的検討 . *肺癌* 25 : 171-178, 1985.
- 7) 平井利和,川島 修,上吉原光宏,他 : 若年者 (40 歳未満) 肺癌切除例の臨床病理学的検討 . *肺癌* 37 : 357-363, 1997.
- 8) 谷村繁雄,判場次郎,他 : 40 歳未満の若年者肺癌の臨床的検討 . *日胸* 43 : 33-38, 1984.
- 9) 江口研二,他 : 若年者にみられる肺癌の臨床像 . *日胸疾会誌* 19 : 231-233, 1981.
- 10) 山崎明男,益田貞彦,大瀬良雄,他 : 若年者肺癌切除例の臨床的検討 . *肺癌* 39 : 283-288, 1999.
- 11) Capewell S, Wathen CG, Sankaran R, et al : Lung cancer in young patients. *Respir Med* 86 : 499-502, 1992.
- 12) DeCaro L, Benfield JR : Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 : 372-376, 1982.
- 13) Anderson AE, Buechner HA, Yager I, et al : Bronchogenic carcinoma in young men. *Am J Med* 16 : 404-410, 1954.
- 14) 上原忠司,矢野篤次郎,横山秀樹,他 : 80 歳以上高齢者非小細胞肺癌の治療成績 . *肺癌* 38 : 215-221, 1998.
- 15) 佐藤邦彦,原 信之,一瀬幸人,他 : 高齢者肺癌の治療と予後 . *肺癌* 31 : 1003-1009, 1991.
- 16) 日本肺癌学会編 : 臨床病理 肺癌取り扱い規約,第 5 版 . 組織分類 . 金原出版,東京,91-140,1999.
- 17) 日本肺癌学会編 : 臨床病理 肺癌取り扱い規約,第 5 版 . TNM 分類 . 金原出版,東京,25-32,1999.
- 18) 門倉光隆,山本 滋,片岡大輔,他 : 他疾患経過中に発見された肺癌症例の検討 . *日呼外会誌* 10 : 467-473, 1992.
- 19) 宮本 宏,荒谷義和,伊藤正美,他 : 原発性肺癌 494 例の臨床統計学的解析 I . 喫煙習慣,既往歴,家族歴 . *日胸* 44 : 712-722, 1985.
- 20) Suzuki T, Sobue T, Fujimoto I, et al : Association of adenocarcinoma of the lung with cigarette smoking by grade of differentiation and subtype. *Cancer Res* 50 : 444-447, 1990.
- 21) Andrews JL, Blooms S, Balogh K, et al : Lung cancer in women. Lahey clinic experience, 1957-1980. *Cancer* 55 : 2894-2898, 1985.
- 22) 三浦弘之,小中千守,永井完治,他 : 女性肺癌症例の検討 . *肺癌* 31 : 875-883, 1991.
- 23) 向田尊洋,青江 基,伊達洋至,他 : 女性肺癌患者 415 例の臨床的検討と術後成績 . *肺癌* 36 : 229-235, 1996.
- 24) 藤内 智,秋葉裕二,長内 忍,他 : 女性肺癌の臨床的検討 . *肺癌* 35 : 43-48, 1995.
- 25) Shimizu H, Morishita M, Mizuno K, et al : A case control study of lung cancer in non-smoking women. *Tohoku J exp Med* 154 : 389-397, 1988.
- 26) Svensson C, Pershagen G, Klominek J : Smoking and passive smoking in relation to lung cancer in women. *Acta Oncological* 28 : 623-629, 1989.
- 27) Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoil CM : An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. *Arch Intern Med* 148 : 2609-2612, 1989.
- 28) 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 例の検討 . *肺癌* 36 : 885-891, 1996.
- 29) 前部屋進自,内藤泰顕,和歌山県肺癌研究会 : 和歌山県肺癌登録 5 年間のまとめ . *肺癌* 37 : 817-824, 1997.
- 30) Wada H, Nakamura T, Nakamoto K : Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 : 70-73, 1998.

(原稿受付 2000 年 8 月 29 日/採択 2000 年 10 月 30 日)

Clinical Features of Primary Lung Cancer According to Age

Tetsuya Kojima, Koichi Yamazaki, Yoshihiro Okamoto, Toshiyuki Harada, Osamu Wakabayashi, Satoshi Oizumi, Takashi Ishida, 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 according to age.

Study Design : All 755 patients with primary lung cancer who had been admitted to our hospital from January 1983 to December 1998 were divided into 6 groups according to age , 40, 41 ~ 50, 51 ~ 60, 61 ~ 70, 71 ~ 80, and 81 , and were investigated retrospectively.

Results : In younger patients with primary lung cancer, adenocarcinoma predominated, while squamous cell carcinoma was more common in the older groups than in the younger groups. This was obvious in males and smokers. However, adenocarcinoma predominated in all groups of females and non-smokers. In patients of the younger groups, lung cancer was detected mainly through symptoms (76%) In patients of the older groups, lung cancer was detected during follow up of other diseases more frequently than in the younger groups ($p < 0.0001$). Patients of the younger groups had more chest pain ($p = 0.0022$) and neurological symptoms ($p = 0.0004$) than patients of the older groups. In addition, the frequency of Stage IV disease was significantly higher in patients of the younger groups than in patients of the older groups ($p = 0.0003$). Patients of the younger groups had brain metastasis more frequently than patients of the older groups ($p = 0.0008$). Patients in the older groups received the best supportive care more frequently than patients in the younger groups ($p = 0.0003$).

Conclusion : There were differences in clinical features of primary lung cancer in each generation. It would be useful to understand these characteristics to manage the patients with primary lung cancer.

Hirokazu Ojima, Hiromitsu Hiroumi, Akira Kamimura and Fumihito Honmura

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