

手術成績からみた女性肺癌の臨床的検討

Clinical Analysis and Outcome of Female Lung Cancer

松本英彦・小川洋樹・豊山博信・柳 正和・西島浩雄・下高原哲朗・愛甲 孝

要旨：1973年より1999年までに当科において手術を施行した女性肺癌190例を対象とし、男性肺癌446例と臨床病理学的に比較した。女性肺癌患者は男性肺癌患者に比べて、非喫煙者で検診発見による腺癌症例が多数で、病理病期I期の絶対治癒切除が多く施行され、術前肺機能も良好で術後肺合併症の頻度も少なかった。女性肺癌患者の予後は男性肺癌患者に比べて有意に良好であったが、心・呼吸器・脳神経疾患などによる他病死例を除く原病死のみを死亡として検討すると、絶対治癒I・II期、相対治癒IIIA期腺癌において男女の予後の差は認められなかった。女性肺癌患者の予後が良好である理由として女性肺癌の生物学的悪性度の低さというよりはむしろ、術後合併症が少ないことや他病死率の低さによる要因が大きいと考えられた。

[肺癌 41(2):99~104, 2001, JJLC 41:99~104, 2001]

Key words : Lung cancer, Female, Postoperative complication, Prognosis

はじめに

近年肺癌患者は増加の一途をたどり特に女性肺癌患者の増加が著しい。これまで、女性肺癌の予後は男性肺癌と比較して良好であるとの報告が多く、その理由として生物学的悪性度の違いや女性ホルモンなど宿主側の内因性要因によるものがあげられてきた^{1,2)}。今回我々は、女性肺癌の手術症例を対象としてその臨床病理学的因子(特に術前肺機能・術後合併症・死因)について男性肺癌症例と比較し、真に予後が良好であるか否かについてretrospectiveに検討したので報告する。

対象と方法

1973年から1999年までに鹿児島大学第一外科へ入院した原発性肺癌789例のうち手術が施行された636例を対象とした。男性446例、女性190例で比率は2.35:1であった。各種の臨床病理学的因子は肺癌取り扱い規約第5版³⁾により検討したが、手術根治度については旧規約⁴⁾も参考とした。予後はすべての死因と他病死(心・呼吸器疾患・脳神経疾患など)を死亡時点で打ち切り例として扱った場合の両方で検討し、生存曲線はKaplan-Meier法により算出、生存率の比較はgeneralized Wilcoxon testを、予後因子の多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。また2群間の比率の比較には χ^2 検定、平均値の比較にはStudent T検定を用いた。

結 果

1) 臨床的背景因子の比較 (Table 1)

年齢は男性が34~82(平均63.8)歳、女性が18~82(平均61.9)歳で女性が有意に低かった。発見動機は男性に症状発見例が46.6%と多く、逆に女性では検診発見が54.2%と過半数を占めていた。喫煙率は、男性の412例(92.4%)に対して、女性が23例(12.1%)と有意に低かった。術前の肺機能検査では%肺活量・1秒率ともに女性が高い値を示した。さらに男性の術後肺合併症発生率25.8%に対して女性は11.1%と有意に低率であった。

2) 病理組織・病期・治癒度 (Table 2)

組織型では女性の腺癌が162例(85.3%)と男性の215例(48.2%)に比べて有意に多く、逆に男性では扁平上皮癌が166例(37.2%)と女性の15例(7.9%)よりも高率であった。分化度では女性の腺癌において高分化が95例(58.6%)と半数を占めていたのに対し男性では71例(33%)と有意に低率であった。なお扁平上皮癌では分化度の違いに男女差はみられなかった。病理病期は男性でI期182例(40.8%)、II期78例(17.5%)、III期165例(37.0%)、IV期21例(4.7%)であったのに対し女性ではI期113例(59.5%)、II期20例(10.5%)、III期48例(25.3%)、IV期9例(4.7%)とI期が有意に多く、III期は有意に少なかった。さらに完全切除率は男性の83.2%に対し、女性では87.9%であり、旧規約⁴⁾による絶対治癒切除も男性の142例(31.8%)に対し女性は86例(45.2%)と有意に高率であった。つまり女性肺癌患者は男性肺癌患者に比べて非喫煙者の検診発見による腺癌症例が多く、病理病期I期の絶対治癒切除率も高く、術後の心・

鹿児島大学第一外科

別刷請求先：松本英彦 鹿児島大学第一外科

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35番地1号

TEL: 099-275-5361

FAX: 099-265-7426

Table 1 . Patient clinical characteristics

	Male(n = 446)	Female(n = 190)	p
Age	63.8(34 - 82)	61.9(18 - 82)	< 0.05
Method of detection			
Mass survey	155(34.8%)	103(54.2%)	< 0.0001
Symptoms	208(46.6%)	54(28.4%)	< 0.0001
Other disease	83(18.6%)	33(17.4%)	
Cigarette smoking			
Smoker : Non-smoker	412 : 34	23 : 167	< 0.0001
Brinkman Index	893	70	< 0.0001
Respiratory function			
%VC(%)	97.3	100.5	< 0.05
FEV1.0(%)	69.9	77.3	< 0.0001
Postoperative complication			
Respiratory complication	115(25.8%)	21(11.1%)	< 0.0001
Cardiac complication	59(13.2%)	20(10.5%)	

Table 2 . Histology, pathological stage and curability.

	Male(n = 446)	Female(n = 190)	p
Histologic type			
Adenocarcinoma	215 (48.2%)	162 (85.3%)	< 0.0001
Squamous cell carcinoma	166 (37.2%)	15 (7.9%)	< 0.0001
Large cell carcinoma	28 (6.3%)	1 (0.5%)	< 0.001
Small cell carcinoma	18 (4.0%)	2 (1.1%)	< 0.05
Others*	19	10	
Tumor size(mm)	40.9	30.5	< 0.0001
p-Stage			
I A · B	104 · 78 (40.8%)	88 · 25 (59.5%)	< 0.001
II A · B	19 · 59 (17.5%)	10 · 10 (10.5%)	< 0.05
III A · B	92 · 73 (37.0%)	27 · 21 (25.3%)	< 0.0001
IV	21 (4.7%)	9 (4.7%)	
Curability			
Complete resection	371 (83.2%)	167 (87.9%)	
(AC : RC : RN)**	(142 : 105 : 124)	(86 : 29 : 52)	
Incomplete resection	70 (15.7%)	20 (10.5%)	
Unknown	5	3	

* Adenosquamous carcinoma, Adenoidcystic carcinoma, Mucoepidermoid carcinoma, Carcinoid, Anaplastic carcinoma,

** AC : absolutely curative, RC : relatively curative, RN : relatively noncurative

肺合併症も少ないと考えられた。

3) 予後

(1) 全死因での予後

全体では女性患者の予後は5生率57.4% ,10生率45.2%で,男性の36.1% ,22.1%と比較して有意に良好であった(Fig. 1)。組織型別でも腺癌で女性の5生率57.3% ,10生率46.2%と男性の39.3% ,26.5%と比較して有意に良好な予後であったが(Fig. 2),扁平上皮癌では差を認めなかった(Fig. 3)。さらに病理病期別では,p-I・II

期の腺癌で女性が有意に良好な予後であり(Fig. 4), p-III A期においても良好な傾向がみられた(Fig. 5)。

(2) 他病死を打ち切り例とした場合の予後

次に腺癌症例の死因を検討してみるとp-I・II期の絶対治癒切除症例では男性71例中他病死は18例(25.4%)であった。詳細は肺炎・呼吸不全8例,重複癌3例,気管支瘻2例,心不全・脳梗塞・肝不全・消化管出血・悪性症候群それぞれ1例で,そのうち骨転移再発を有する肺炎死を1例認めるのみで,他はすべて非担癌他病死で

Fig. 1. Survival curves according to gender in all patients.

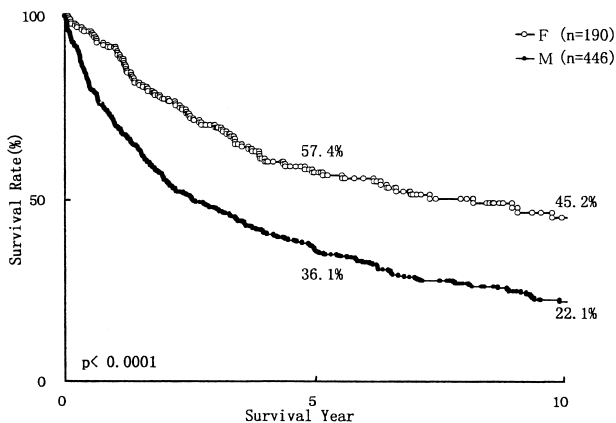


Fig. 2. Survival curves according to gender in patients with Adenocarcinoma.

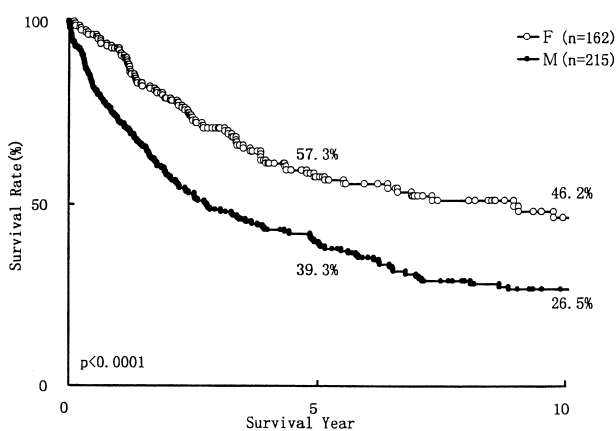


Fig. 3. Survival curves according to gender in patients with SCC.

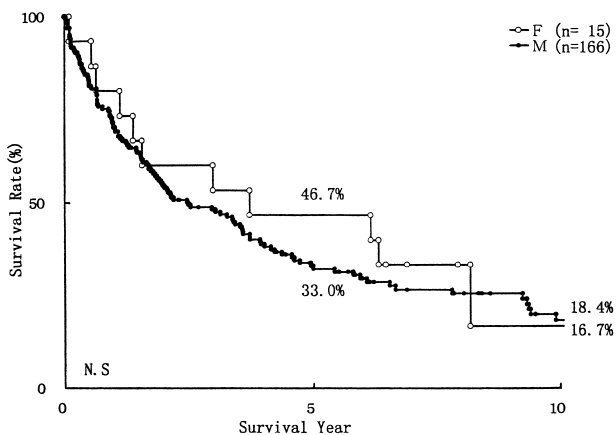


Fig. 4. Survival curves according to gender in patients with Adenocarcinoma (Stage I · II)

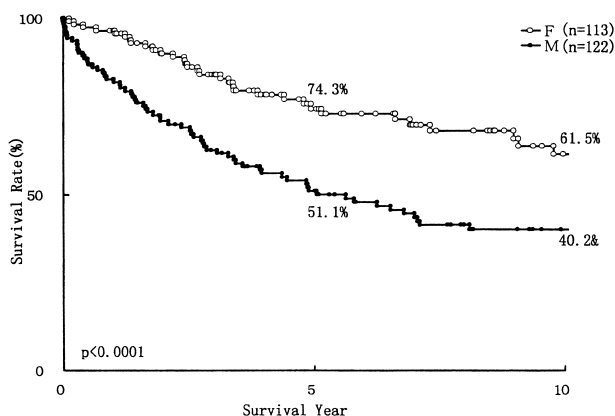


Fig. 5. Survival curves according to gender in patients with adenocarcinoma (Stage IIIA cases)

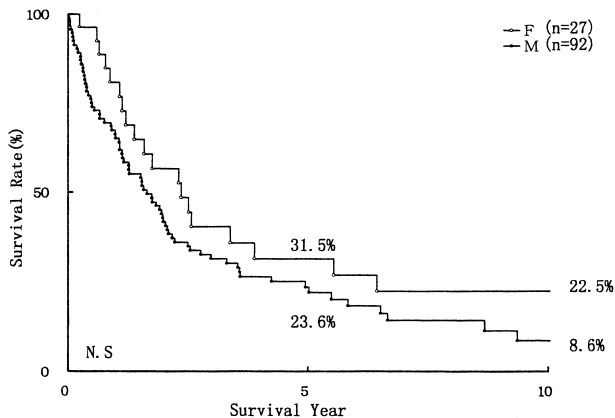


Table 3 . Cause of death in patients with adenocarcinoma

Absolutely curative Stage I · II cases (n = 149)		
	Male (n = 71)	Female (n = 78)
Alive	35 (49.3%)	54 (69.2%)
Death due to lung cancer	18 (25.4%)	18 (23.1%)
Death due to unrelated diseases*	18 (25.4%)	6 (7.7%)
Relatively curative Stage IIIA cases (n = 41)		
	Male (n = 26)	Female (n = 15)
Alive	4 (15.4%)	4 (26.7%)
Death due to lung cancer	17 (65.4%)	11 (73.3%)
Death due to unrelated diseases*	5 (19.2%)	0

*Respiratory failure, Cardiac failure, et.

あった．一方女性患者 78 例中他病死例はわずか 6 例 肺炎・心不全・対側肺再発に対する化学療法中の死亡がそれぞれ 1 例と重複癌 3 例 (7.7%) と有意に少なく p-III A

期でも男性の 26 例中 5 例 (19.2%) の他病死に対して，女性では 1 例もみられなかった (Table 3) . そこでこれら他病死例を死亡時点でのうち切り例として予後を検討すると絶対治癒切除がおこなわれた p-I · II 期では女性の

5 生率 81.2% , 10 生率 69.9% , 男性の 5 生率 80.1% , 10 生率 68.2% と差がみられず (Fig. 6) , 相対治癒切除の p-III A 期でも同様に差を認めなかった (Fig. 7) .

(3) 予後因子の多変量解析

各臨床病理学的因子について腺癌症例を対象に単変量解析を行った . なお , 他病死例はその時点での打ち切り

とした . 有意な予後因子として病理病期 , 発見動機 , 手術根治度 , 1 秒率 , 性別 , 喫煙指数があげられたため , これらを多変量解析したところ病理病期 , 発見動機の順に独立した予後因子であり , 性差は有意な予後因子ではなかった (Table 4) .

Fig. 6. Survival curves according to gender in patients with adenocarcinoma cases (Stage I · II, Absolutely curative cases, Cases of deaths due to unrelated diseases are terminated on the day of death)

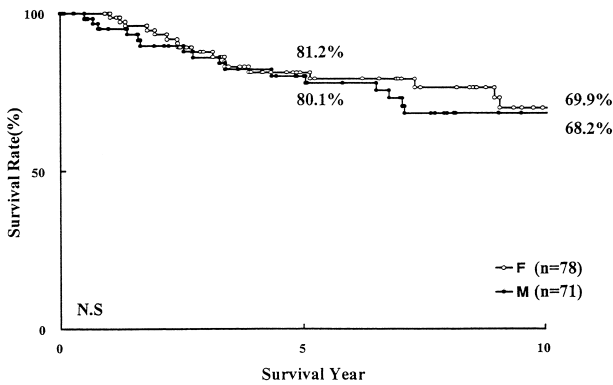


Fig. 7. Survival curves according to gender in patients with adenocarcinoma cases (Stage IIIA, Relatively curative cases, Cases of deaths due to unrelated diseases are terminated on the day of death)

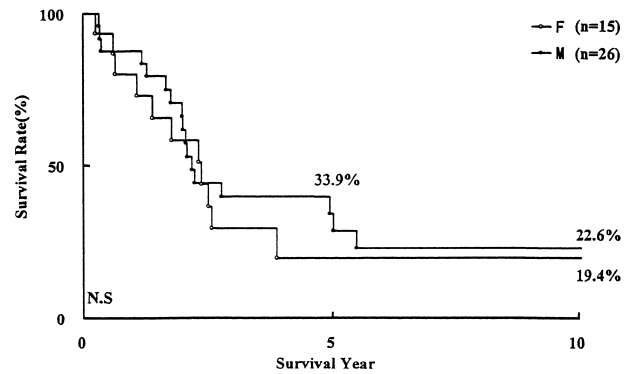


Table 4. Results of univariate analysis by generalized Wilcoxon test and multivariate analysis by Cox's proportional hazard model. (Cases with adenocarcinoma)

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	(P)	Standard error	(P)	Hazard ratio (95% CI)
Pathological stage				
I · II				
III · IV	0.0001	0.233	<0.0001	0.272 (0.172 - 0.429) 1
Method of detection				
Mass surver				
Other	0.0077	0.168	0.03	0.698 (0.502 - 0.971) 1
Operative curability				
AC				
Non AC	<0.0001	0.276	0.18	0.716 (0.416 - 1.230) 1
FEV1.0%				
70 <				
70	0.0059	0.194	0.12	0.768 (0.525 - 1.124) 1
Age				
60 <				
60	0.58	0.183	0.88	0.974 (0.680 - 1.394) 1
Sex				
F				
M	0.004	0.249	0.96	1.013 (0.622 - 1.649) 1
Cigarette smoking				
(+)				
(-)	0.004	0.254	0.31	1.311 (0.797 - 2.155) 1

CI : confidence interval, AC : absolutely curative

考 察

我が国では近年, 女性肺癌は粗罹患率・粗死亡率において急増している⁵⁾。これまで女性肺癌の特徴として, 男性と比べて若年の検診発見例で早期の末梢発生の腺癌が多く予後も良好であるとされてきた¹⁾。さらに切除例⁶⁾⁻⁸⁾や進行癌症例⁹⁾でも女性の方が予後良好と報告されている。中村ら¹⁰⁾も多変量解析を行い, 病期・手術の有無とともに性差が独立した予後良好因子であったと報告している。女性肺癌の予後が良好である理由として, 女性肺癌自体の悪性度の低さ¹⁾, 女性肺癌の8割以上を占める腺癌において女性では高分化型が多い点, 集学的治療に対する反応性の違い¹⁰⁾, さらに宿主側の内因性要因の可能性などもあげられてきた¹⁾。

一方で主な予後因子で層別しても男女間に予後の差はないという報告もみられる¹¹⁾。さらに女性の進行癌症例では必ずしも予後良好であるとはいえず, 女性肺癌患者の予後が良好であるのは早期の腺癌症例の治療切除が多いためであるとも報告されている²⁾。

今回の我々の検討でも全体としては女性肺癌患者の予後は男性患者に比べて有意に良好であった。しかし臨床病理学的各因子による多変量解析では性差は有意な予後因子ではなかった。つまり男性肺癌患者は女性肺癌患者に比べて術後の心・肺合併症発生率が高く, 心・呼吸器・脳神経疾患などによる他病死例が多かったため予後が不良であったとも考えられた。女性肺癌患者の術後合併症が少なく他病死率が低い理由としては術前肺機能が良好であることや喫煙者が少なく術後呼吸管理に難渋する症例や, 虚血性心疾患・閉塞性呼吸障害などの既往を有する

症例が少ないことなどが考えられるが, 特定するのは困難である。実際に, これらの他病死例を打ち切りとし原病死のみを死亡として検討すると, 絶対治癒 I・II 期, 相対治癒 IIIA 期腺癌において男女の予後の差はみられず, 女性肺癌患者の予後が良好なのは女性肺癌の生物学的悪性度というよりはむしろ, 術後合併症が少ないという患者背景の違いであり, 男女の手術成績の差は他病死率の差であろうと思われる。事実, 女性の扁平上皮癌の予後は男性と全く差がないという報告や^{2) 3) 12)}, 逆に女性の方が予後不良である¹⁰⁾との報告もみられる。これまで女性肺癌の予後は男性に比べて良好であるとされてきたが, 女性に発生する肺癌の悪性度が低いために予後が良好であるとは必ずしもいえないと考えられた。

ま と め

当科で手術を施行した女性肺癌患者 190 例(29.9%)について臨床病理学的に男性患者と比較し以下の結論を得た。

1. 女性肺癌患者は男性肺癌患者に比べて, 非喫煙者の検診発見例で腺癌症例が多く, 病理病期 I 期の絶対治癒切除が多い。
2. 女性肺癌患者の予後が良好である理由として, その生物学的悪性度よりもむしろ術後の心・肺合併症発生率が低く他病死例が少ないことが考えられた。

本論文の要旨は 2000 年 5 月 25 日徳島市で行われた第 17 回日本呼吸器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 日本肺癌学会編: 臨床, 病理. 肺癌取り扱い規約(改訂第 5 版), 金原出版, 東京, 1999.
- 4) 日本肺癌学会編: 臨床, 病理. 肺癌取り扱い規約(改訂第 4 版), 金原出版, 東京, 1995.
- 5) 厚生統計協会: 国民衛生の動向・厚生指針 臨時増刊 46: 46-53, 1999.
- 6) 高梨伸子, 原 信之, 一瀬幸人, 他: 女性肺癌の臨床病理学的検討. 肺癌 33: 373-381, 1993.
- 7) 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.
- 8) Mitsudomi I, Tateishi M, Oka T, et al: Longer survival after resection of non-small cell lung cancer in Japanese women. Ann Thorac Surg 48: 639-642, 1989.
- 9) 黄 政龍, 北野司久, 神頭 徹, 他: 女性肺癌の臨床像. 胸部外科 48: 95-99, 1995.
- 10) 中村広繁, 山家 武, 中村良文, 他: 検診で発見された女性肺癌の検討. 肺癌 41: 45-49, 2000.
- 11) 藤兼俊明, 藤田結花, 辻 忠克, 他: 女性肺癌の臨床像. 肺癌 36: 765-774, 1996.
- 12) 中田昌男, 清水信義, 佐野由文, 他: 女性肺扁平上皮癌に関する臨床病理学的検討. 肺癌 32: 475-479, 1992.

Clinical Analysis and Outcome of Female Lung Cancer

*Hidehiko Matsumoto, Hiroki Ogawa, Hironobu Toyoyama, Masakazu Yanagi,
Hiroh Nishijima, Tetsurou Shimotakahara and Takashi Aikou*

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Objective and Methods : Clinicopathological features and outcome of 190 women with lung cancer were analysed in comparison with 446 male patients treated between 1973 and 1999.

Result : A comparison of the characteristics according to gender showed that, the prevalence in women with a smoking history was significantly lower than that in men. On the other hand, the incidence of adenocarcinoma was higher in female cases detected by mass surveys. The prognosis of adenocarcinoma of the lung in women was significantly better than that in men. However when death due to unrelated diseases, (respiratory failure, cardiac failure etc.) was excluded, there was no significant difference in prognosis between male and female patients with stage I, II and IIIA lung adenocarcinoma.

Conclusion : The reason why female patients with lung cancer have better prognoses than male patients is not due to biological behavior but due to the incidence of postoperative complications and difference of causes of death between male and female patients with lung cancer.

[JJLC 41 : 99 ~ 104, 2001]
