

群馬大学医学部附属病院における肺癌剖検例の検討

郡 隆之¹・佐野孝昭¹・小山徹也¹・中島 孝¹

要旨 目的．群馬大学医学部病理学教室での剖検例における肺癌死亡症例のデータベースを作成し経年的変化を調査した．方法．1947年から1999年までの53年間に群馬大学病理学教室で剖検した7729例から肺癌死亡症例559例について検討した．剖検症例を3期(前期：1947～1964年(1934例)，中期：1965～1981年(3804例)，後期：1982～1999年(2191例))に区切り，各時期別の背景因子(年齢，性別，死亡時に入院していた科，組織型，治療法，他の悪性腫瘍の合併，死亡前診断)，全剖検死亡例における固形悪性腫瘍死亡率，全死亡例における肺癌死亡率，固形悪性腫瘍死亡例における肺癌死亡率を遡及的に調査した．結果．統計学的に有意であったものは，肺癌剖検例の増加，死亡前診断率の向上，無治療症例の減少，放射線単独治療率の増加と抗癌剤単独治療率の減少であった．剖検例を用いた研究に必要な症例数を，放射線治療症例は十分に確保できていたが，手術症例では不足していた．結論．当院固有のバイアスが含まれるが，53年間にわたる長期間の肺癌剖検例の検討は，わが国の肺癌の変遷を知る上で貴重なデータである．(肺癌．2003;43:265-271)

索引用語 肺癌，剖検，統計

Statistical Analysis of Lung Cancer Cases Autopsied From 1947 to 1999 in Gunma University Hospital

Takayuki Kori¹; Takaaki Sano¹; Tetsunari Oyama¹; Takashi Nakajima¹

ABSTRACT Objective. We made a database of autopsy cases of lung cancer in Gunma University School of Medicine, and investigated chronological trends of autopsied patients with lung cancer retrospectively. **Materials and Methods.** A Total of 559 cases of lung cancer were collected from among 7729 cases autopsied from 1947 to 1999 in Gunma University Hospital. The historical period was divided into three terms; first term from 1947 to 1964, middle term from 1965 to 1981, third term from 1982 to 1999. The total number of autopsied cases in each of these 3 periods was 1934, 3804 and 2191, respectively. Various clinico-pathological parameters were examined based on the autopsy files, and comparisons were made among the three historical terms. **Results.** The number of lung cancer cases significantly increased chronologically. Also, single treatment by irradiation and improvement of the diagnosis rate significantly increased. On the other hand, lung cancer cases without any treatment or with only chemotherapy significantly decreased. Our autopsy cases included a large number of lung cancers treated with irradiation therapy, but only a small number of operated cases. **Conclusion.** Although bias is included, the long-term examination of lung cancer during a 53-year period provides extremely valuable data to group the transition of trends in lung cancer in Japan. (*JJLC*. 2003; 43:265-271)

KEY WORDS Lung cancer, Autopsy, Statistics

¹ 群馬大学第2病理学教室．
別刷請求先：郡 隆之，利根中央病院呼吸器外科，〒378-0053
群馬県沼田市東原新町 1855-1．

¹Second Department of Pathology, Gunma University School of Medicine, Japan.

Reprints: Takayuki Kori, Department of Respiratory Surgery, Tone Chuo Hospital, 1855-1 Higashiharashinmachi, Numata, Gunma 378-0053, Japan.

Received January 6, 2003; accepted March 25, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

背景

わが国の男性の肺癌死亡率が1993年に胃癌を抜き、悪性腫瘍中第1位となり、1998年には全体で第1位となった！肺癌に対する各種診断方法・治療方法が改良されてきたにもかかわらず、肺癌死亡率は経年的に増加を示し、2001年のわが国における肺癌死亡者数は55,000人を突破した。肺癌を制御する方法として、禁煙活動、早期発見としてのCTを含めた検診の普及、より効果的な治療方法の開発が現在進められている。また、発癌や転移機構の解明、放射線感受性、薬剤耐性機序などについても、分子生物学や遺伝学的なアプローチが盛んに行われているが、肺癌の制御は今後の医学界にとって重要な課題のひとつとなっている。

本学病理学教室では、1947年から剖検を開始し、1999年までの53年間に7729例の剖検症例の蓄積がある。この積み重ねられた剖検症例は将来にわたっても医学研究の資料として、ひいては医療レベルの向上のため、大切に保存される必要がある。そこで今回我々は、今後の研

究を容易にするためにこれまでの肺癌剖検例のデータベースを作成した。

PubMedで1982年から2002年10月まで「lung」「cancer」「autopsy」の検索を行ったところ、1188の文献が選択され、うち症例報告を除くわが国の肺癌の剖検例での検討は12件であった。そのうち、歴史的変遷に関する検討は4件であった³⁻⁶。ところが平均観察期間は32.5年であり、53年間の長期にわたる剖検症例の検討は我々の検索する限り認められなかった。そこで、今回我々は作成したデータベースをもとに、肺癌剖検症例の時代的変遷を調査し、これまでの疫学的データとの比較検討を行った。

目的

群馬大学医学部病理学教室での剖検症例における肺癌死亡例のデータベースを作成し経年的変化を調査した。

方法

群馬大学病理学教室解剖症例における肺癌死亡例を剖

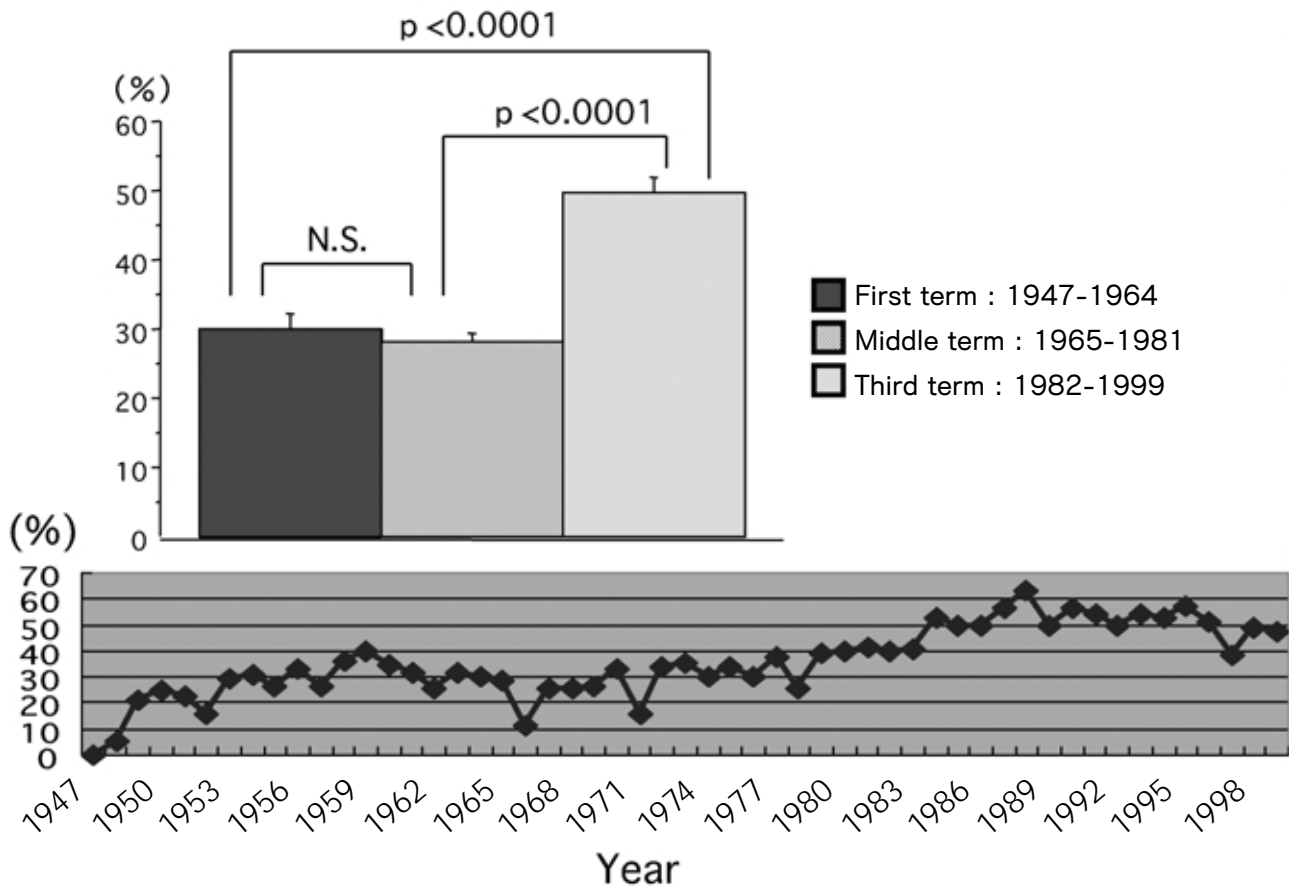


Figure 1. Chronological changes in autopsied carcinoma cases.

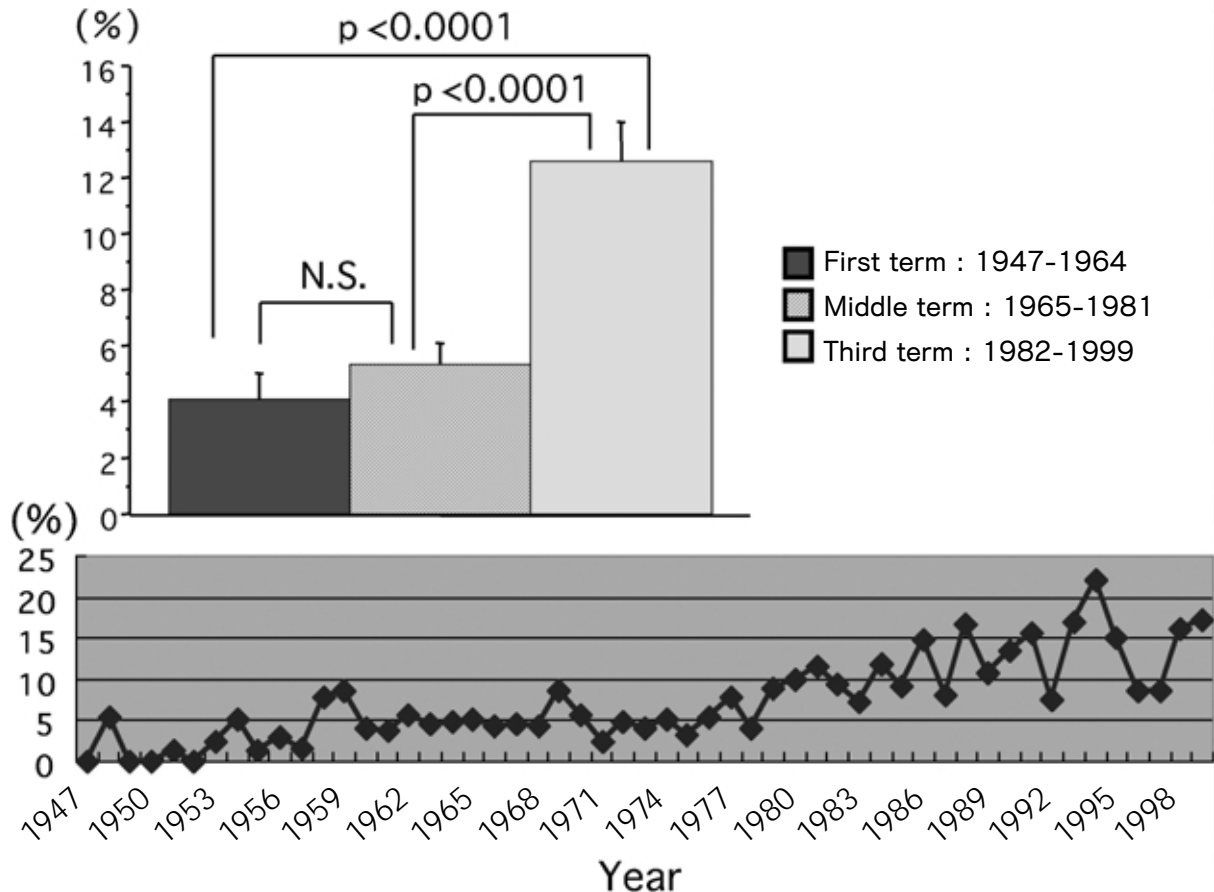


Figure. 2 Chronological changes in autopsied lung cancer cases.

検台帳から検索した。当教室で剖検を開始した1947年から1999年までの53年間に7729例が剖検された。うち、肺癌・悪性中皮腫例は559例であった。当院における1998年1月から2002年1月の過去4年間の平均死亡症例数、剖検数は、それぞれ196例、71例で、平均剖検率は36.2%であった。

剖検症例を3期(前期:1947~1964年(1934例),中期:1965~1981年(3804例),後期:1982~1999年(2191例))に区切り、各時期別の背景因子(年齢、性別、組織型、死亡前診断、治療法、科別死亡、他の悪性腫瘍の合併)、全剖検例における固形悪性腫瘍死亡率、全死亡例における肺癌死亡率、固形悪性腫瘍死亡例における肺癌死亡率を遡及的に調査した。

統計処理

各時期別に背景因子、死亡率を比較した。統計処理は以下のごとく行った。比率の比較にはPearson型カイ2乗検定、あるいはG検定を行い、有意差が認められた場合、多重比較法を用いて群間比較を行った。平均値の比

較には等分散性の検定を行った後1元配置分散分析を行い、有意差があった場合Tukey法による群間の多重比較を行った。

なお、今回検討項目が10に及ぶため、Bonferroni法を用いて α エラーは両側検定で0.005とした。

結果

全剖検例に占める固形悪性腫瘍死亡率をFigure 1に示す。前期30%、中期28%、後期49.7%で、中後期間で統計学的に有意差を認め($p < 0.0001$)、剖検における固形悪性腫瘍の増加を示した。全死亡例に占める肺癌死亡率をFigure 2に示す。前期79例(4.0%)、中期204例(5.4%)、後期276例(12.6%)で、中期と後期との間で統計学的に有意差を認め($p < 0.0001$)、後期における肺癌の有意な増加を認めた。一方、胃癌は、前期8.3%、中期4.9%、後期3.7%で、前期から中期との間で統計学的有意差を認め($p < 0.0001$)、減少していた。

次に、固形悪性腫瘍死亡例に占める肺癌死亡率をFigure 3に示す。前期13.6%、中期19.1%、後期25.3%で肺

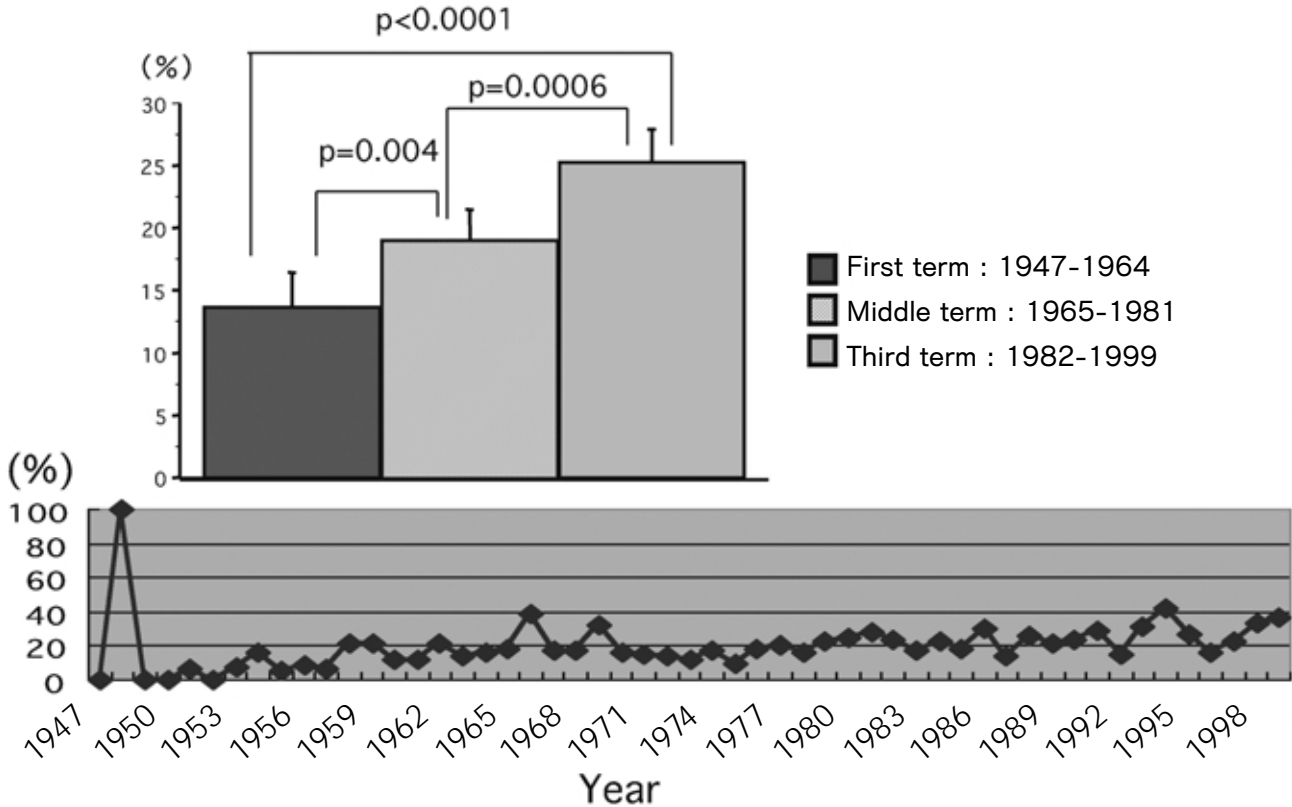


Figure. 3 Chronological changes in lung cancer rates among autopsied carcinomas.

癌例は経年的に増加を示し、各時期間で統計学的に有意差を認めた。一方、胃癌死亡症例は、前期 27.7%、中期 17.4%、後期 7.5% で、各時期間に統計学的に有意差 ($p < 0.0001$) を認めており、経時的な減少を示した。

各時期別の背景因子を示す (Table 1, Figure 4)。

年齢：前中期と後期との間で統計学的に有意差を認め ($p < 0.0001$)、剖検例の高齢化を認めた。

性別：各時期で男性が約 80% を占めていた。各時期間での性差には中後期間で男性比に統計学的有意差を認め ($p = 0.0026$)、男性比が増加していた。

組織型：組織型の分類は肺癌取扱い規約改訂第 5 版に基づいて行った。腺癌・扁平上皮癌・大細胞癌・小細胞癌の頻度には各時期での統計学的有意差を認めなかった。不明症例は、前期では 8 例 (2.5%)、中期では 11 例 (1.0%)、後期 1 例 (0.4%) で、前中期と後期との間に統計学的有意差をもって減少していた。診断が不明な 20 例の内訳は、8 例がスライドの劣化、5 例が標本の固定不良のための診断困難、残り 7 例が標本の紛失であった。

死亡前診断：前期 67.1%、中期 76.5%、後期 89.5% で、中後期・前後期間では統計学的有意差を認め、死亡前診断率は向上していた。誤診された症例は前期では転移先の腫瘍を原発と取り違えたり、肺炎・胸膜炎の診断が

多かった。一方、中後期は原発不明癌の診断が多かった。

治療法 (Figure 5A)：無治療の割合は、前期 57%、中期 29.4%、後期 14.9% で、各時期で統計学的有意差を認め、経時的に減少していた。治療法の内訳を見ると放射線単独治療の比率が各時期で統計学的有意差を認め、経時的に増加していた。また、化学療法単独症例は後期に減少していた。その他の治療の割合は、手術 + α 、放射線化学療法で増加傾向であるが、統計学的有意差を認めなかった。

科別死亡 (Figure 5B)：剖検を依頼した科は、前期は内科が 74.7% を占めていたが、経時的に統計学的に有意に減少し、後期では 34.1% となった ($p < 0.0001$)。代わりに放射線科が経時的に統計学的に有意な増加を示し、前期では 7.6% であったが、後期では 58% となった ($p < 0.0001$)。外科、その他の科は統計学的有意差を認めなかった。

悪性腫瘍の合併：他の悪性腫瘍の合併は、悪性腫瘍死亡例全体では、前期：2 例 (0.3%)、中期：35 例 (3.3%)、後期：149 例 (14.6%) で、各時期間で統計学的有意差をもって増加していた ($p < 0.001$)。肺癌死亡例に限ると、前期：0 例 (0%)、中期：同時性 2 例 (1.0%)、後期：同時性 8 例 (2.9%)、異時性 2 例 (0.7%) であった。合併

Table 1. Patient characteristics

Period	1947-1964	1965-1981	1982-1999	
Number of autopsies	1934	3804	2191	
Lung cancer patients	79	204	276	
Age (median) years	57 ± 11.6	60.6 ± 11.7	66.6 ± 10.6	SD
	p<0.0001			
Gender: Male	63 (79.7%)	145 (71.1%)	228 (82.6%)	
Female	17 (20.3%)	59 (28.9%)	48 (17.4%)	
	p=0.0026			
Histology: AD	37 (46.8%)	84 (41.2%)	119 (43.1%)	N.S.
SCC	22 (27.8%)	61 (29.9%)	76 (27.5%)	N.S.
LARGE	0 (0%)	6 (2.9%)	21 (7.6%)	N.S.
SMALL	10 (12.7%)	33 (16.2%)	54 (19.6%)	N.S.
Other histology	0 (0%)	7 (3.4%)	4 (1.4%)	N.S.
Mesothelioma	2 (2.5%)	2 (1.0%)	1 (0.4%)	N.S.
Unknown	8 (10.1%)	11 (5.4%)	1 (0.4%)	
	N.S.		P<0.001	
	p<0.001			

AD: adenocarcinoma , SCC: squamous cell carcinoma , LARGE: large cell carcinoma , SMALL: small cell carcinoma , N.S.: not significant.

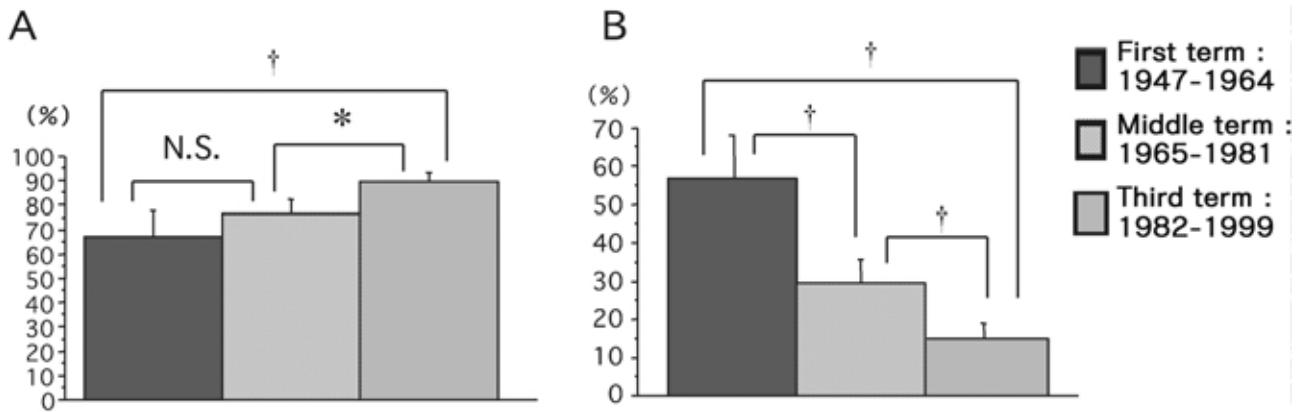


Figure. 4 **A.** The rate of definitive diagnosis before autopsy. **B.** The rate of cases receiving no treatment. * p 0.001, † p 0.0001.

した悪性腫瘍の発生部位は、同時性では肺癌4例、咽頭癌・食道癌・子宮体癌・急性骨髄性白血病・脳悪性腫瘍が各1例、異時性では甲状腺癌・悪性リンパ腫が各1例であった。肺癌剖検例の悪性腫瘍の合併は増えているようであるが、統計学的には有意差を認めなかった。

考 察

過去53年間の当教室での肺癌剖検症例を検討した。剖検全症例・固形悪性腫瘍死症例中の肺癌死症例は増加し

ていた。剖検例の背景因子を見ると経年的に変化があったものは、高齢化、死亡前診断率の向上、小細胞癌の増加、無治療症例の減少、放射線単独治療率の増加と抗癌剤単独治療率の減少であった。

組織型、治療方法の変遷、死亡科は細分類したため、サンプルサイズが減ってしまい、十分な統計パワーを出すことができず、わずかな増減については評価不能であった。また、重複癌については増加傾向を示しているが、比率が小さいため統計学的にはパワー不足になった

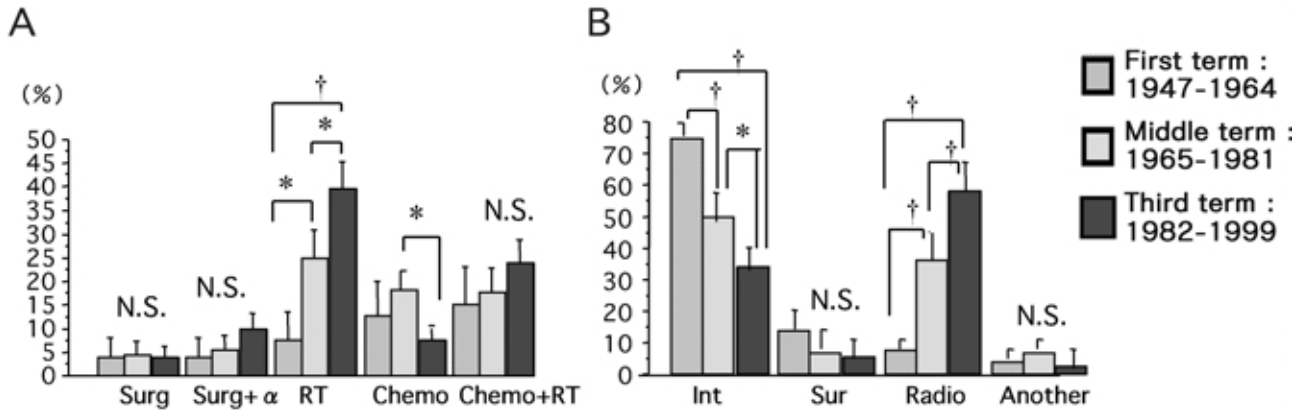


Figure 5 A. Lung cancer treatment (Surg: surgery alone, RT: radiotherapy, Chemo: chemotherapy) B. Department requesting autopsy (Int: internal medicine, Sur: surgery, Radio: radiology) *p 0.001, †p 0.0001.

ものと思われる。

今回の検討では、中期の剖検数が、前後期と比べて2倍近く多かった。これは県内の関連施設の剖検依頼数と各施設の病理医の配置が関係しているようである。すなわち、初期の剖検はほとんど大学内であったのに対して、中期に入って群馬県内の関連施設からの剖検依頼が増加し、その結果中期の剖検数が激増している。しかし、後期に入ると関連施設に病理医が常勤配置されるようになったため、剖検依頼が再び減少を示したと思われる。

剖検例の高齢化は人口の高齢化の影響を受けているのであろう。

後期において固形腫瘍の全剖検症例に対する割合が増加している。初期の死亡症例の多くは結核、疫痢などの感染症であり、当時これらの感染症の制御は大学病院にとって重要な課題のひとつであったことを物語っている。感染症が減少し、大学病院に求められる治療が感染症から悪性腫瘍・難治性疾患にシフトしていったことと、高齢化や環境変化による癌症例の増加が相まった結果と思われる。

組織型の変化では時代的変遷は認められなかった。肺癌取り扱い規約が発刊された1979年以前の組織型は統一されたものがなく、記載も現行の取り扱い規約に当てはまらないものが多く、見直しを要した。前期の症例では、一部検体の固定不良やスライドの劣化のため診断できなかったが、経年的に診断不明例は減少していた。

肺癌の死亡前診断率は経年的に向上していた。診断がつかなかった症例はすべて非手術例であった。前期で死亡前に診断がつかなかった症例の多くは、転移先を原発と取り違えたり、肺炎・胸膜炎と診断されていた。後期になると転移先で病理学的に癌の診断がついているが、広範に転移を来しているため原発巣が明らかでない症例が多かった。画像診断、病理学的検索方法の向上による

診断能力の向上が反映していると考えられる。しかし、後期になっても約1割の症例は死亡前に診断がつかなかった。このような症例が剖検になることが多いというバイアスがあるものの、肺癌の生前診断率については偽陽性、偽陰性が高いとされており、進行肺癌の診断の難しさがうかがわれる⁷⁻⁹

治療法を見ると、当初非治療例が多かったが、近年治療例が増加してきた。手術を含んだ治療法は有意な増加は示していない。しかし、外科での剖検例も非治療例が当初多かったが、手術例が経年的に増えてきている。手術患者の剖検はとりづらく、剖検例から治療方法の変遷を捉えることは難しい。剖検依頼科に放射線科が多いのは、治療無効時・再発時の最終的な治療方法として放射線療法が用いられており、その効果判定のために剖検に熱心であったことに起因している。本学放射線科では剖検率100%を誇っていた時期もあった。本学の肺癌剖検例を臨床研究に用いる場合には放射線・抗癌剤治療を受けた剖検例が多く、放射線・化学療法の治療効果の評価や、治療耐性機序の研究には十分な症例が確保できる。しかし、その一方で、手術症例の剖検例が少なく、郭清部位の根治性の評価や、再発部位の特徴に関する検討を行うには、症例数が不足しており、今後、手術症例を増やすことが一つの課題であると思われる。

国内の剖検率は5%との報告があるが、本学の最近の剖検率は36.2%とそれを上回っていた。しかし、剖検例での検討では肺癌死亡例全体の一部分しか見ておらず、疫学的なデータと必ずしも一致しない部分があった¹⁰。わが国では肺腺癌の増加と、手術療法との比率が増加しており、本研究で見られた小細胞癌の増加や放射線単独治療率の増加は放射線科での剖検例が多かったための本学固有のバイアスと思われる^{1,6}

わが国で胃癌と肺癌の死亡数が逆転したのは1998年

であるが、本学の剖検症例では既に1970年代から逆転していた。胃癌に比べて、肺癌はほとんどが非手術症例で最終治療として放射線療法が行われることが多く、治療効果判定などのために剖検をとりやすいなどのバイアスが入っているためではないかと思われる。教室開設当時から、肺癌剖検例は一定数認められており、肺癌症例は治療にあたった臨床医の熱意はさることながら、本人または家族の理解と協力が得られやすいようである。後期では肺癌剖検例は胃癌の3.3倍と症例数も多く、剖検例を用いた腫瘍の検索が比較的容易な疾患である。

後期での肺癌死亡例に合併した悪性腫瘍は3.6%であった。本研究における肺癌症例は、悪性腫瘍の合併率に関して増加傾向を示したが、統計学的有意差を認めなかった。悪性腫瘍全体では統計学的有意差を認めており、有意差を認めなかったのはサンプルサイズが少ないための統計パワー不足による結果と思われる。国立がんセンターの悪性腫瘍死剖検5456症例での検討では、2重癌5.2%、3重癌以上は1.1%であり、また、別の検討では70歳以上では重複癌は12%に達するといわれている^{11,12}。当教室では後期の悪性腫瘍剖検例全体の111例(10.2%)に他の悪性腫瘍の合併、48例(4.4%)に悪性腫瘍の既往が認められていた。悪性腫瘍患者を治療する際には、同時性悪性腫瘍の合併、悪性腫瘍を治療後の異時性悪性腫瘍の発生には十分留意する必要がある¹³⁻¹⁵。

今回の検討では剖検バイアスによるものと思われる既知の疫学データと相違する結果も一部見られたが、本学における肺癌剖検例の経年的な変化を捉えることができた。単独施設における53年間にわたる長期間の肺癌剖検例の検討は、わが国の肺癌の変遷を知る上でも貴重なデータである。今後、剖検例での病理学的検索を行う際のデータベースとして活用したい。

結 語

群馬大学医学部病理学教室での肺癌剖検例の経年的変遷を調査した。剖検例の肺癌症例は増加しており、死亡前診断率の向上、無治療症例の減少、放射線単独治療率の増加と抗癌剤単独治療率の減少が認められた。また、術後症例の剖検例が不足していた。

REFERENCES

1. 財団法人がん研究振興財団 がんの統計編集委員会。

- がんの統計 2001年度版。2001。
2. 厚生労働省統計情報部。都道府県別に見た死亡の状況。2002。
3. Morita T. A statistical study of lung cancer in the annual of pathological autopsy cases in Japan, from 1958 to 1997, with reference to time trends of lung cancer in the world. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93:15-23.
4. Nomiyama K, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Malignant neoplasms in the Japanese community of Hisayama: mortality and changing pattern during a 30-year observation period based on a consecutive autopsy series. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:45-50.
5. Morita T, Sugano H. A statistical analysis of lung cancer registered in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan between 1958 and 1987, with special reference to the characteristics of lung cancer in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1990;40:665-675.
6. Watanabe S, Tsugane S, Arimoto H, et al. Trend of lung cancers in the National Cancer Center of Japan and comparison with that of Japanese pathological autopsy records. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78:460-466.
7. McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK. Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise". *Chest.* 1986;90:520-523.
8. Lee PN. Comparison of autopsy, clinical and death certificate diagnosis with particular reference to lung cancer. A review of published data. *APMIS.* 1994;45 (Suppl): 1-42.
9. Karwinski B, Svendsen E, Hartveit F. Clinically undiagnosed malignant tumors found at autopsy. *APMIS.* 1990;98:496-500.
10. Aizawa S, Fukushima T. A statistical analysis of computerized pathologic autopsy data in Japan from 1974 through 1993. The Information Management Committee of the Japanese Society of Pathology. *Pathol Int.* 1997;47:126-146.
11. Watanabe S, Kodama T, Shimosato Y, et al. Multiple primary cancers in 5,456 autopsy cases in the National Cancer Center of Japan. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72:1021-1027.
12. Kuramoto K, Matsushita S, Esaki Y, et al. Prevalence, rate of correct clinical diagnosis and mortality of cancer in 4,894 elderly autopsy cases. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1993;30:35-40.
13. Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. Second cancer following cancer of the respiratory system in Connecticut, 1935-1982. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;68:83-98.
14. Aziz TM, Saad RA, Glasser J, et al. The management of second primary lung cancers. A single center experience in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:527-533.
15. Liu YY, Chen YM, Yen SH, et al. Multiple primary malignancies involving lung cancer-clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer.* 2002;35:189-194.