

喫煙が予後に及ぼす影響の性差

原発性肺癌 2220 切除症例における検討

山中澄隆¹・佐藤雅美¹・桜田 晃¹・
遠藤千顕¹・半田政志²・近藤 丘¹

要旨 **目的**．東北大学呼吸器外科および仙台厚生病院にて切除された 2220 症例の肺癌患者を対象に，臨床像ならびに喫煙が予後に及ぼす影響における男女差の検討を行なった．**方法**．1952 年から 2000 年において，当施設にて切除された原発性肺癌手術症例のうち喫煙指数が把握できた 2220 例(男性 1617 例，女性 603 例)を対象とした．**結果**．女性では男性に比し，腺癌の比率が高く，男性は扁平上皮癌と大細胞癌の比率が高かった．男女とも非喫煙者の 5 年生存率は喫煙者より有意に良好であった．男女とも喫煙指数の増加によって腺癌の比率の減少が認められた．癌死の割合が最も少なく，非癌死の影響を観察するのに適切であると考えられる病理病期 IA 期症例にて検討したところ，男性では全死因にて喫煙者の予後が有意に不良であったが，肺癌死のみで生存曲線を比較すると非喫煙者と同等の予後であった．**結論**．喫煙と関連して I 期腺癌男性患者にて非癌死が増加することが示された．I 期腺癌女性患者において喫煙の影響は明らかとはならなかったが，喫煙者の全死因での生存率は不良であり，肺癌切除後の予後改善という観点からも両性での禁煙指導の重要性が示された．(肺癌．2004;44:83-89)

索引用語 肺癌，喫煙，プリンクマン指数，I 期腺癌

Sex Differentiation of Smoking Effect for Prognosis of Lung Cancer Study of 2220 Cases of Primary Lung Cancer Undergone Pulmonary Resection

Sumitaka Yamanaka¹; Masami Sato¹; Akira Sakurada¹;
Chiaki Endo¹; Masashi Handa²; Takashi Kondo¹

ABSTRACT **Objective.** The objective of this study was to examine the clinical characteristics and the differences between the sexes as to the effects of smoking on the survival rate in lung cancer patients who had undergone lung resection in the Department of Thoracic Surgery of Tohoku University Hospital. **Methods.** The clinical records and Brinkman index values (number of cigarettes for day × years smoked) of 2220 patients, 1617 men and 603 women, who had undergone pulmonary resection from 1952 to 2000 at Tohoku University Hospital were reviewed. **Results.** The ratio of adenocarcinoma patients was higher in women than men, while men had a higher ratio of squamous cell carcinoma and large cell carcinoma. In both sexes, the 5-year survival rates of non-smokers were significantly better than those of smokers. The larger the Brinkman index value was, the lower was the incidence of adenocarcinoma. There was no significant impact of the Brinkman index on stage progression. To clarify the effect of smoking on the survival rate, we reviewed the records of patients with pathological stage IA adenocarcinoma, since most of these patients are ex-

¹ 東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野；² 仙台厚生病院外科。

別刷請求先：山中澄隆，東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1。

¹Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Japan; ²Department of Surgery,

Sendai Kousei Hospital, Japan.

Reprints: Sumitaka Yamanaka, Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan.

Received November 27, 2003; accepted February 16, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

pected to die from non-cancerous causes. As a result, the outcome in male smokers in terms of overall survival was significantly worse than that in non-smokers. There was no significant difference, however, in survival between smokers and non-smokers, based on death due to lung cancer. **Conclusion.** It is suggested that smoking-related deaths resulting from causes other than cancer were not negligible in male surgically treated lung cancer patients. Although the impact of the effect of smoking on the survival of female patients with stage Ia adenocarcinoma was not clear, the overall survival of lung cancer patients with a history of smoking was worse than that of non-smokers in both sexes. As described above, smoking cessation is still an important issue in Japan. (*JJLC*. 2004;44:83-89)

KEY WORDS Lung cancer, Smoking, Brinkman index, Stage I adenocarcinoma

はじめに

肺癌死亡が悪性疾患死亡の第1位となる一方、治療技術に breakthrough が見出せない現状において予防医学の重要性が増している。喫煙と肺癌発生の強い相関から禁煙活動が肺癌予防に重要と考えられるが^{1,3} 本邦での喫煙率は、欧米と比較すると未だ高率である。更に、今後20~30年後、肺癌好発年齢に達すると予想される若年女性喫煙者の増加傾向が指摘されている(JT全国喫煙者調査)。このような背景を踏まえ、肺癌治療後生存率に対する喫煙の影響を両性にて比較検討することは有用であると考えられる。今回、東北大学加齢医学研究所呼吸器再建研究分野および仙台厚生病院にて切除された2220症例の肺癌患者について検討を行なった。

対象および方法

1952年9月から2000年12月において、東北大学加齢

医学研究所呼吸器再建研究分野および仙台厚生病院にて切除された3530例の原発性肺癌手術症例のうち喫煙指数(Brinkman index, 以下BI)が病歴から把握できた2220例(男性1617例, 女性603例)を対象とした。腫瘍の組織型, 病理病期分類は肺癌取扱い規約第5版⁴に準拠した。

男女別にBIにより0, 1~399, 400~799, 800以上の4群に分け, 各組織型, 病理病期の割合を算出し, 患者構成の差異について検討した。統計学的検討では, 2群の比較にはFisher's exact testを, 男女間でのBIの比較ではunpaired t testを用い p < 0.05を有意とした。生存曲線はKaplan-Meier法で算出し, log-rank testで検定し p < 0.05を有意とした。

結果

1. 喫煙と性差

対象症例2220例の手術時平均年齢は63.9歳, 男性

Table 1. Patient characteristics (1952-2000)

	Men (%)	Women (%)	p value
Number	1617	603	
Age (mean)	64.5	62.4	NS
Smokers	1497 (92.6)	81 (13.4)	p < 0.001
Mean BI among smokers	1004	458	p < 0.001
Detected by mass screening	725 (44.8)	325 (53.9)	p < 0.001
Histology *			
Squamous cell carcinoma	732 (45.3)	25 (4.1)	p < 0.001
Adenocarcinoma	567 (35.1)	510 (84.6)	p < 0.001
Small cell carcinoma	53 (3.3)	9 (1.5)	p = 0.02
Large cell carcinoma	193 (11.9)	16 (2.7)	p < 0.001
Pathological stage †			
	860 (53.2)	367 (60.9)	p = 0.001
	282 (17.4)	67 (11.1)	p < 0.001
	412 (25.5)	147 (24.4)	NS
	30 (1.9)	15 (2.5)	NS

NS: not significant.

* Excluding other histologic types.

† Excluding cases of unknown stage.

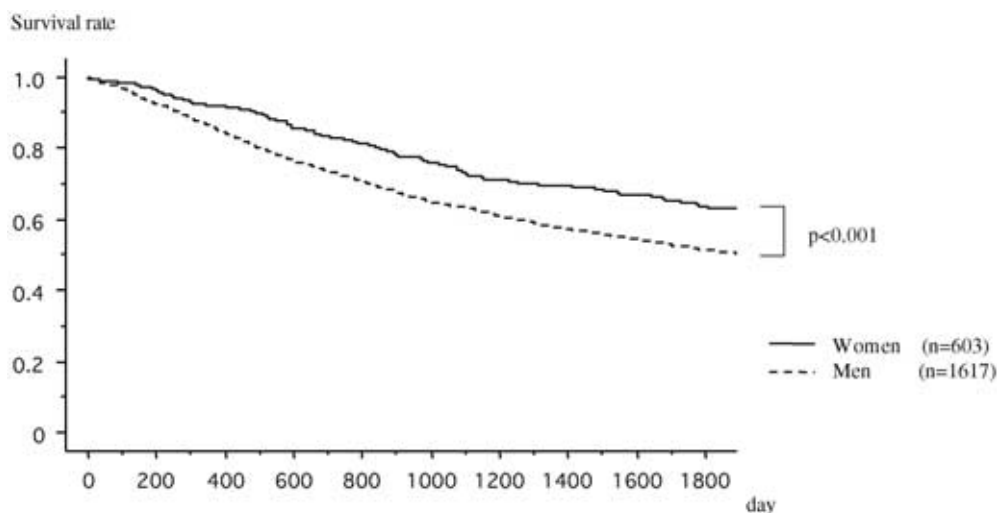
Table 2. Histology classified by Brinkman index

	BI	all cases	Ad	Sq	Sm	La	Total
Men							
	0	120	84 (70%)	20 (17%)	2 (2%)	4 (3%)	110 (100%)
	1-399	92	61 (66%)	14 (15%)	5 (5%)	7 (8%)	87 (100%)
	400-799	412	147 (36%)	184 (45%)	16 (4%)	53 (13%)	400 (100%)
	800-	993	275 (29%)	514 (54%)	30 (3%)	129 (14%)	948 (100%)
Women							
	0	522	475 (91%)	10 (2%)	2 (0.4%)	8 (2%)	495 (100%)
	1-399	42	21 (50%)	4 (38%)	1 (2%)	3 (7%)	29 (100%)
	400-799	24	11 (46%)	6 (25%)	3 (13%)	2 (8%)	22 (100%)
	800-	15	3 (21%)	5 (36%)	3 (21%)	3 (21%)	11 (100%)

Ad: adenocarcinoma , Sm: small cell carcinoma , La: large cell carcinoma , Sq: squamous cell carcinoma .

Table 3. Pathological stage classified by Brinkman index

	BI	all cases	stage	stage	stage	stage	Total
Men							
	0	120	68 (57%)	10 (8%)	36 (30%)	3 (3%)	117 (100%)
	1-399	92	48 (52%)	11 (12%)	30 (33%)	2 (2%)	91 (100%)
	400-799	412	216 (52%)	73 (18%)	107 (26%)	8 (2%)	404 (100%)
	800-	993	528 (54%)	188 (19%)	239 (25%)	17 (2%)	972 (100%)
Women							
	0	522	281 (54%)	53 (10%)	122 (23%)	13 (2%)	469 (100%)
	1-399	42	17 (40%)	8 (19%)	13 (31%)	2 (5%)	40 (100%)
	400-799	24	13 (54%)	3 (13%)	7 (29%)	0	23 (100%)
	800-	15	7 (47%)	3 (20%)	5 (33%)	0	15 (100%)

**Figure 1.** Overall survival curves classified by sex.

(1617例)で64.5歳,女性(603例)では62.4歳であった。喫煙率は男性92.6%,女性13.2%で,男性で有意に高かった。また,喫煙者におけるBIの平均±標準偏差は,

男性 1004.0 ± 514.5 ,女性 458.5 ± 383.4 と男性で有意に高値であった($p < 0.001$) (Table 1)。

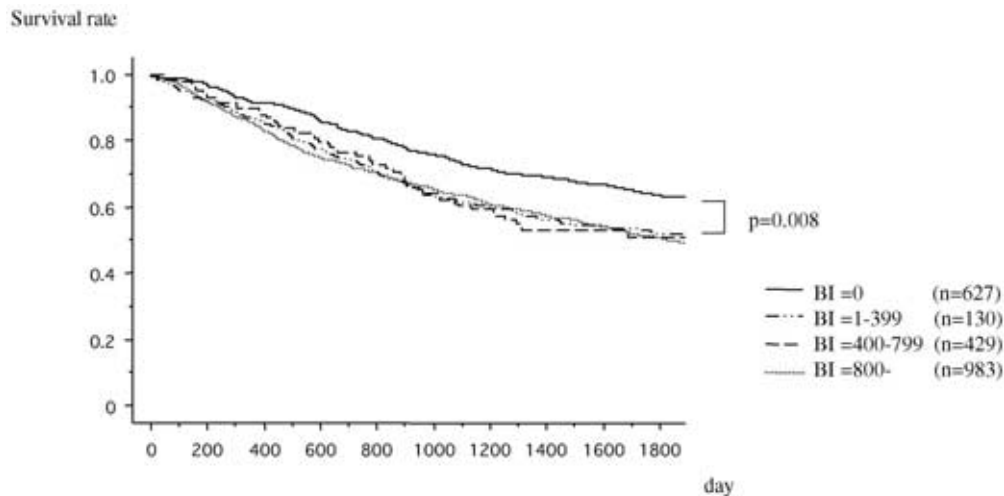


Figure 2. Overall survival curves classified by Brinkman index.

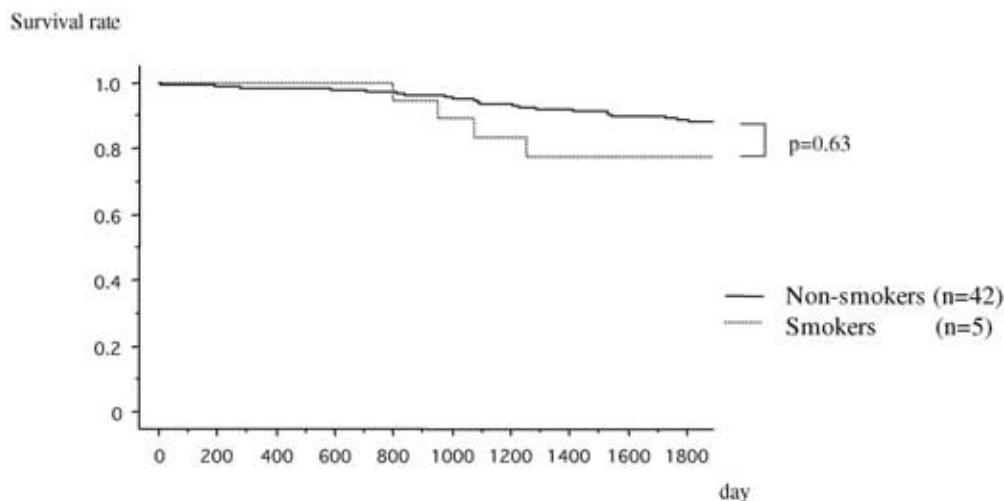


Figure 3. Overall survival curves for women with stage IA adenocarcinoma classified as smokers or non-smokers.

2. 喫煙と組織型

組織型に関して、女性では男性に比し腺癌が多く ($p < 0.001$)、反対に男性は扁平上皮癌 ($p < 0.001$) が多く、大細胞癌 ($p < 0.001$)、小細胞癌 ($p = 0.02$) も男性に多かった (Table 1)。

BI 別の組織型の比較では、男女とも BI の増加によって腺癌の比率の減少が認められ、男性では扁平上皮癌の比率の上昇が認められた (Table 2)。

3. 喫煙と病期

病期の分布は性別によって差異があり、女性では I 期肺癌の全体に占める比率が多かった ($p = 0.001$)。かつ女性では検診発見例が多かった ($p < 0.001$) (Table 1)。

BI 別の病理病期の比較では、男女とも BI による病理

病期の比率の相違は明瞭ではなかった (Table 3)。

4. 喫煙と予後

対象症例の全死因における 5 年生存率を男女で比較すると、男性 51.7%、女性 63.2% と有意に女性が良好であった ($p < 0.01$) (Figure 1)。

BI 別の全死因で見た全症例の 5 年生存率の比較では、非喫煙者の予後が有意に良好であり ($p = 0.008$) (Figure 2)、喫煙者間において BI 別では予後に差がなかった (Figure 2)。

次に腺癌に着目し、中でも他病期より手術による根治度が高く、肺癌死以外の死亡の影響を、より反映することが予想される病理病期 IA 期腺癌の群にて全死因での 5 年生存率の比較を行なった。女性では喫煙、非喫煙にて

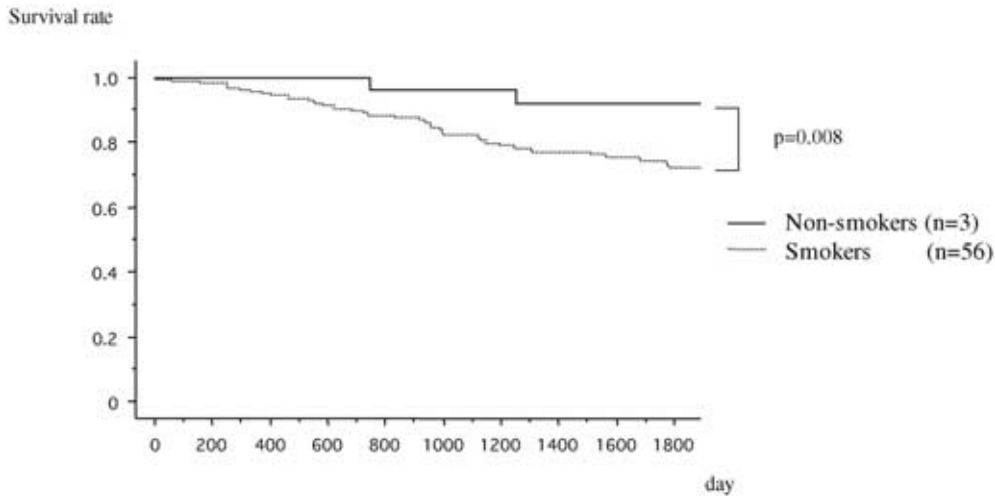


Figure 4. Overall survival curves for men with stage IA adenocarcinoma classified as smokers or non-smokers.

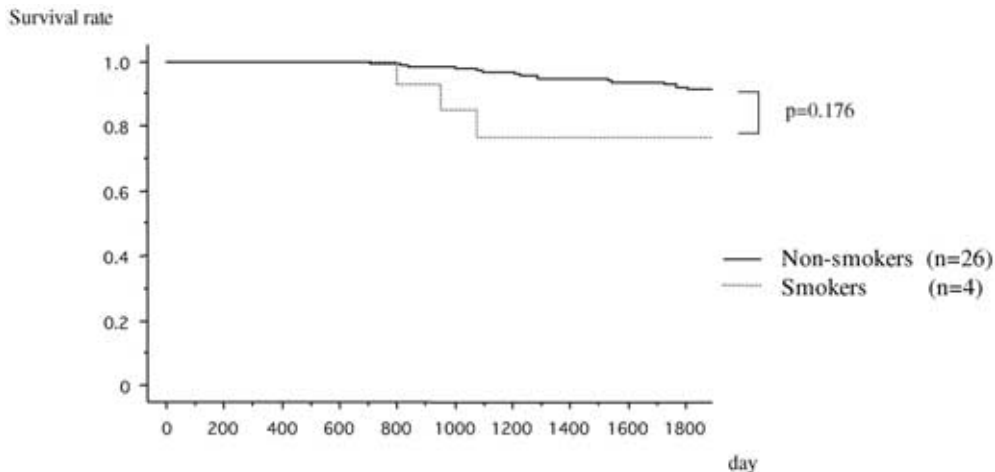


Figure 5. Lung cancer survival curves for women, classified as smokers or non-smokers, with stage IA adenocarcinoma.

予後に有意差は認めなかったが (Figure 3), 男性では喫煙者の予後が有意に不良であった ($p = 0.008$) (Figure 4). 肺癌死の5年生存率を検討すると, 男女とも有意差を認めなかった (Figure 5, 6).

考 察

今回の検討対象は肺癌手術症例であり, 手術患者というセレクションバイアスがあることは否めないものの, 本邦における原発性肺癌症例の予後に関する特徴の一端を示唆していると考えられる. また, 一般に重喫煙者はBI 600以上を指すが, 今回の検討では男女の平均BIから考慮して便宜的にBIを0, 1~399, 400~799, 800以上と4群に分類した.

喫煙と性差に関しては, 全国的に男性の喫煙率の減少が見られ (JT 全国喫煙者調査), 自施設でも喫煙率の男女比は近年ほぼ平衡状態にある. しかし, やはり男性の喫煙率, BIは有意に女性より高いことが本検討にて示された.

近年, 腺癌の増加が指摘されているが,⁵⁻⁹ 自施設の切除例でも女性腺癌の全症例に占める割合は高い結果となった. 喫煙指数の増加に伴い男女とも扁平上皮癌, 大細胞癌の比率が上昇した. 発癌機構に対する性差の検討として, 芳香族炭化水素 DNA 付加体量,¹⁰ ニコチンの血漿クリアランス,¹¹ 腫瘍細胞におけるエストロゲン受容体の発現,¹² 等が報告されており興味深い, まだ一定の見解は得られておらず更なる解明が望まれる. 年齢

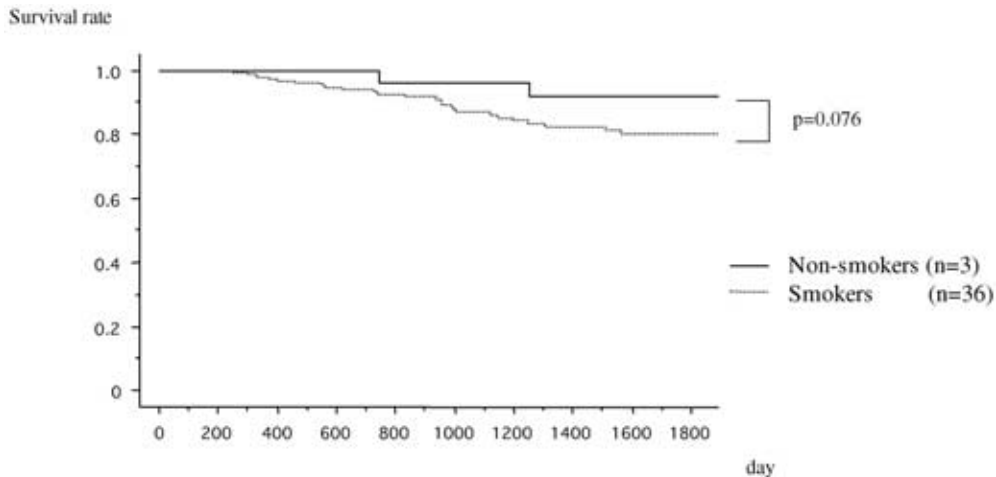


Figure 6. Lung cancer survival curves for men, classified as smokers or non-smokers, with stage IA adenocarcinoma.

と予後については、関連の有無が議論されているが^{1,13,14}一定の見解に達していない。

喫煙と病期の関連の検討では、喫煙を加味せずに全体で見ると、女性にI期肺癌が多く(Table 1)、女性が男性に比して5年生存率が良好である原因が示唆された。なお、今回の検討では1950年代からの症例も含まれるが、病期については病理病期を用いており、年代における差は考慮しなくてもよいと思われる。一方、手術手技、術後管理に関しては、著しい進歩が見られているのは周知の通りである。しかし全症例に占める50年代の症例は1.5%(60年代4.6%,70年代11.7%,80年代31.8%,90年代50.5%)と僅少であり、全体に与える影響は少ないと考えられた。

男女各々の群にて、BI別に病理病期I期,II期,III期,IV期の全体に占める比率を検討すると、性別にて喫煙による病期分布の違いは認められなかった。喫煙の肺癌進行に対する影響は明らかとはならなかった(Table 3)。

喫煙の予後に及ぼす影響の検討では、喫煙指数が有意に高い男性は、女性より全死因において5年生存率が低いことを示したが(Figure 1)、喫煙が男女の予後の差違にもたらす影響として、1)癌の悪性度に対する影響、2)肺癌死以外の合併症死に対する影響が考えられる。そのため、男女にて十分に罹患数があり、癌死が最も少なく、非癌死の影響を観察するのに適切である病理病期IA期症例において喫煙、非喫煙群にて予後を調査した。その結果、全死因における5年生存率では女性は喫煙、非喫煙にて予後に差が見られなかったが($p=0.63$)、男性では喫煙者は有意に予後不良であった($p=0.008$)。一方、肺癌死5年生存率では女性($p=0.176$)、男性($p=0.08$)と

もに喫煙、非喫煙にて予後に差が見られなかった。従って男性では、喫煙が癌死による比較では認められない有意差を、非癌死を含めた全死因において発生させたと考えられた。このことから、男性喫煙者では非癌死が多いという結果が示唆された。その原因の一つとして、術後早期死亡が多い男性重喫煙者の存在が指摘されている¹⁵。女性では喫煙、非喫煙による術後合併症死の差は明らかにならなかったが、禁煙は喫煙者の扁平上皮癌のみならず腺癌の罹患率をも減少することが報告されており¹⁶、また喫煙は女性腺癌の進行に関与するとの報告もあり¹⁷、女性にても禁煙の重要性は男性と同様である。

以上のことから、禁煙は肺癌罹患率の減少のみならず、肺癌外科治療後の予後の改善にも深く結びつくことが示され、男女双方において禁煙活動を推進することは以前にもまして重要であると考えられた。

結 語

全症例で見ると女性ではI期肺癌が多く、男性より予後良好であった。非喫煙群の全死因5年生存率は有意に喫煙群より良好であった。

癌死の割合が最も少なく、非癌死の影響を観察するのに適切であると考えられる病理病期IA期症例にて検討した結果、男性では喫煙者の予後が有意に不良であるが、女性では喫煙者の予後に有意差は認めず、喫煙の非癌死に及ぼす影響に男女差を認めた。

禁煙は肺癌罹患率減少のみならず、肺癌外科治療後の予後の改善にも関連することが示され、両性において禁煙は重要であると考えられた。

REFERENCES

- 1 . Sobue T, Yamamoto S, Hara M, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women. *Int J Cancer*. 2002;99:245-251.
- 2 . Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic type of lung cancer. *Chest*. 2002;120:1577-1583.
- 3 . Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, et al. Diet and the risk of lung cancer among women. *Neoplasma*. 2001;48:262-266.
- 4 . 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 第5版. 東京: 医学書院; 1999.
- 5 . Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, et al. Trends of lung cancer incidence by histologic type. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90:6-15.
- 6 . Harley HRS. Cancer of the lung in women. *Thorax*. 1976; 31:254-264.
- 7 . Osann EK, Culver AH, Kurosaki T, et al. Sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer*. 1993;54:44-48.
- 8 . Baldini HE, Strauss MG. Women and lung cancer. *Chest*. 1997;112:229s-234s.
- 9 . Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. The increasing of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiology*. 1997;26:14-23.
- 10 . Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, et al. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer. *Cancer Res*. 1994;5801-5803.
- 11 . Benowitz NL, Jacob PI. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:499-504.
- 12 . Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;188:125-140.
- 13 . de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:21-26.
- 14 . Tominaga K, Mori K, Yokoi K, et al. Lung cancer in patients under 50 years. *Jpn J Cancer Res*. 1999;90:490-495.
- 15 . Myrdal G, Gustafsson G, Lamble M, et al. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Euro J Cardiothorac Surg*. 2001;20; 694-699.
- 16 . Soda H, Oka M, Nakatomi K, et al. Birth cohort effects in incidence of lung cancers: a population-based study in Nagasaki, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 2000;91:960-965.
- 17 . Sekine I, Nagai K, Tsugane S, et al. Association between smoking and tumor progression in Japanese women with adenocarcinoma of the lung. *Jpn J Cancer Res*. 1999;90: 129-135.