

非小細胞肺癌の組織型からみた喫煙と呼吸機能障害の関連

木村 弘¹・滝口裕一²・杉本尚昭²・福岡和也¹・
宮澤 裕²・尾辻瑞人³・長尾啓一⁴・藤澤武彦³・
栗山喬之²

要旨 **目的・方法**．肺扁平上皮癌 (Sq) や肺腺癌 (Ad) に対する化学療法や放射線療法に関して，呼吸機能障害の程度により治療内容を考慮すべきであると考えられる．しかし，現状では，Sq と Ad は非小細胞肺癌として一括して扱われており，両組織型間における肺傷害の差異や喫煙がこれらの呼吸機能障害に及ぼす影響については明らかにされていない．1995 年から 1999 年までに千葉大学附属病院に入院した非小細胞肺癌患者について，気管支鏡にて中枢 (区域気管支入口部まで) の病変の有 (中枢型)，無 (末梢型) を評価し得た 352 例 (Sq : 136 例，Ad : 216 例) のうち，重喫煙群 (喫煙指数 800 : 159 例) と軽喫煙群 (喫煙指数 400 : 148 例) の計 307 症例 (Sq : 117 例，Ad : 190 例) を対象として，喫煙指数，病変部位，診断時の呼吸機能検査値の関連を retrospective に解析した．**結果**．対象症例全体の解析では，Sq は Ad と比べて年齢と喫煙指数はともに高く，拘束性換気障害，閉塞性換気障害，肺拡散障害，AaDO₂ の開大がより顕著であった．一方，対象を末梢型肺癌に限った検討では，全症例についての解析とほぼ同様の傾向を認めたが，Sq では Ad に比べて肺拡散障害がより顕著であった．さらに，末梢型肺癌を喫煙指数にて層別化し検討した結果，呼吸機能検査値は，両組織型とも軽喫煙群に比べて重喫煙群で，より低下していたが，Sq では \dot{V}_{25}/Ht と肺拡散能は両喫煙指数群間で差異を認めず，軽喫煙群でも低下していた．**結論**．Sq では Ad に比べて呼吸機能障害が強く認められた．末梢型肺癌においては，両組織型ともに喫煙が呼吸機能障害に影響を及ぼしていたが，Sq では Ad に比べて軽喫煙群でも末梢気道障害や肺拡散障害を呈することが多いことが明らかにされた．(肺癌．2004;44:219-224)

索引用語 非小細胞肺癌，喫煙，肺傷害，呼吸機能障害

Disturbance of Respiratory Function Depends on Smoking History and Histological Type in Non-small Cell Lung Cancer

Hiroshi Kimura¹; Yuichi Takiguchi²; Naoaki Sugimoto²; Kazuya Fukuoka¹;
Hiroshi Miyazawa²; Mizuto Otsuji³; Keiichi Nagao⁴; Takehiko Fujisawa³;
Takayuki Kuriyama²

ABSTRACT **Objective.** When chemotherapy is conducted for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) we must pay attention to the degree of impairment of pulmonary function. So far, it is not clear whether the smoking affects pulmonary function in a different manner according to the histological types of lung cancer; squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. In order to clarify these issues, we investigated the relation of smoking index (SI), location of cancerous lesions, and pulmonary function in patients with NSCLC. **Study design.** A total of 307 cases (squamous cell carcinoma; 117, adenocarcinoma; 190) with bronchial lesions located at sites proximal to the ori-

¹ 奈良県立医科大学内科学第二講座；千葉大学大学院医学研究
院 ² 加齢呼吸器病態制御学，³ 胸部外科学；⁴ 千葉大学保健管理セン
ター。

別刷請求先：木村 弘，奈良県立医科大学内科学第二講座，〒
634-8522 奈良県橿原市四条町 840 (e-mail: kimura@nmu-gw.
naramed-u.ac.jp)。

¹Second Department of Internal Medicine, Nara Medical Univer-
sity, Japan; Department of ²Respirology, ³Thoracic Surgery, Gradu-

ate School of Medicine, Chiba University, Japan; ⁴Chiba University
Health Sciences Center, Japan.

Reprints: Hiroshi Kimura, Second Department of Internal Medi-
cine, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-
8522, Japan (e-mail: kimura@nmu-gw.naramed-u.ac.jp)

Received May 17, 2004; accepted July 15, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

of segmental bronchi (central lesions) or beyond (peripheral lesions) using fiberoptic bronchoscopy, was divided into two groups according to SI. There were 159 cases with an SI of more than 800 (high SI), and 148 less than 400 (low SI). **Results.** Age and SI were higher in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma, and restrictive and obstructive disturbances and a decrease in DLco and widened alveolar-arterial oxygen difference (AaDO₂) were more prominent in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma. Similar results were obtained from analyses in the patients with peripheral lesions. In particular, disturbance of diffusion capacity was more prominent in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma. Moreover, when the subjects were limited to the patients with peripheral lesions, pulmonary functions in the high SI group tended to be more markedly disturbed than in the low SI group. In squamous cell carcinoma, however, \dot{V}_{25}/Ht and DLco did not show a significant difference between high SI and low SI groups with deteriorations of these parameters being observed even in patients with low SI. **Conclusion.** It is concluded that the disturbance of respiratory function is more prominent in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma. Smoking affects the disturbance of respiratory functions in NSCLC with peripheral lesions. Squamous cell carcinoma shows greater impairment of the peripheral airways and diffusion capacity than adenocarcinoma, even in patients with an SI of less than 400. (*JJLC*. 2004;44:219-224)

KEY WORDS Non-small cell lung cancer, Smoking, Lung injury, Disturbance of respiratory function

はじめに

近年、非小細胞肺癌のガイドラインが相次いで発表されてきた。わが国でも米国(American Society of Clinical Oncology: ASCO)でも、肺腺癌(adenocarcinoma: Ad)と肺扁平上皮癌(squamous cell carcinoma: Sq)は治療効果において概ね差異はないとしているものの、両組織型間における有害事象の差異に関しては、ほとんど触れられていない。

このような現状のなかで、わが国において世界に先駆けて臨床の場に登場したゲフィチニブ(イレッサ®)の肺傷害発症^{2,3}の危険因子は、多変量解析の結果から、女性より男性で、非喫煙者より喫煙者で、また、AdよりSqであることが明らかにされた^{4,5}。

非小細胞肺癌の化学療法や放射線療法においては、呼吸器合併症や呼吸機能障害の程度により治療内容を考慮すべきであると考えられてはきたものの、呼吸機能障害における、喫煙と組織型の関連に関しては十分に理解されているとは言いがたい。したがって、呼吸機能障害に及ぼす喫煙の影響が肺癌組織型によって異なるか否かについてを明確にすることは、有害事象の観点から臨床の場で意義深いと考えられる。そのような背景のなかで、SqとAdにおける呼吸機能障害の差異と喫煙の影響について、特に、SqでAdより呼吸機能障害が顕著なのは、1) 喫煙自体の影響なのか、2) 肺組織型の特徴なのかについて検討した。

対象と方法

1995年から1999年までに千葉大学医学部附属病院呼

吸器内科および同呼吸器外科に入院した非小細胞肺癌患者について、気管支鏡にて中枢(区域気管支入口部まで)の病変の有(中枢型)、無(末梢型)を評価し得た352例(Sq: 136例, Ad: 216例)のうち、重喫煙群(喫煙指数 800: 159例)と軽喫煙群(喫煙指数 400: 148例)の計307症例(Sq: 117例, Ad: 190例)を検討対象とした(Table 1)。対象症例の年齢分布は31~85歳で、平均年齢は63.5歳であった。性別は、男性203例、女性104例であった。これらの症例について、診断時の呼吸機能諸検査値と喫煙指数、気管支鏡における中枢型・末梢型別の病変部位、病理組織型との関連についてretrospectiveに解析を行った。なお、肺拡散能(DLco)に関しては、160例(Sq: 67例, Ad: 93例)において施行した。有意差検定はStudent's *t* testおよび χ^2 検定を用い、*p* < 0.05を有意差ありとした。また、多変量解析には、SAS ver 8.2を用いた。

結果

SqとAdの平均年齢は各々66.1歳、61.9歳でSqで有意に高齢であり、かつ、男性の割合は各々92.6%、54.6%でSqで有意に高かった。また、SqはAdと比較して喫煙指数が有意に高く、さらに、喫煙指数800(重喫煙群)の割合は各々60.9%、32.7%とSqでより高値を示した。診断時の呼吸機能検査では、SqではAdに比べて、%FVC、FEV₁%、%PEF(% peak expiratory flow)、 \dot{V}_{25}/Ht 、% (DLco/V_A)は低値を示し、AaDO₂の開大が顕著であった(Table 1)。呼吸機能の各項目において年齢、性別、組織型、喫煙指数、中枢型/末梢型を説明因子として多変量解析を行った。説明因子間の相互作用を考慮した

Table 1. Statistical Differences in Ages, Smoking Indices and Pulmonary Function Data Between Squamous Cell Carcinoma (Sq) and Adenocarcinoma (Ad) of the Lung

Location Histology	No. of cases	Age	Sex (M:F)	SI	%FVC	FEV1%	%PEF	\dot{V}_{25}/Ht	% (DLco/VA)	PaO ₂	AaDO ₂
Total											
Sq	117	66.1 (9.2)	108 : 9	1211 (747)	87.1 (20.8)	72.8 (11.7)	65.2 (24.6)	0.41 (0.27)	65.0 (25.3)	83.5 (10.9)	18.8 (10.7)
Ad	190	61.9 (10.6)†	95 : 95‡	531 (665)‡	93.2 (19.1)†	79.7 (11.3)†	73.0 (26.5)*	0.50 (0.25)†	76.5 (25.7)†	85.4 (11.8)	15.4 (10.7)†
Peripheral type											
Sq	62	67.8 (8.1)	57 : 5	1156 (726)	88.7 (21.4)	74.1 (12.7)	68.8 (25.9)	0.44 (0.29)	62.7 (22.5)	84.3 (12.1)	17.5 (10.9)
Ad	153	62.4 (10.3)‡	74 : 79‡	532 (1052)‡	94.6 (19.2)	80.3 (11.1)	73.5 (26.7)	0.51 (0.26)	74.8 (24.1)†	85.8 (12.0)	15.0 (10.8)
Central type											
Sq	55	64.1 (9.7)	51 : 4	1272 (823)	85.2 (20.1)	71.4 (11.2)	61.1 (20.3)	0.37 (0.24)	68.5 (17.1)	82.7 (10.7)	20.2 (11.3)
Ad	37	60.1 (12.0)	21 : 16‡	527 (668)‡	87.5 (16.3)	77.0 (10.9)	71.3 (23.9)*	0.46 (0.24)	83.3 (34.1)	84.0 (11.6)	17.1 (11.8)

Sq: squamous cell carcinoma; Ad: adenocarcinoma; M: male; F: female; SI: smoking index.

Data represent means and SD with in parentheses, * p < 0.05, † p < 0.01, ‡ p < 0.001 between Sq and Ad in each type.

場合, FEV₁%, %PEF, \dot{V}_{25}/Ht , % (DLco/VA) の項目において組織型が有意な因子として選択され, これらの呼吸機能に影響を及ぼす組織型の重要性が示された.

さらに, 対象を末梢型に限った検討では, Sq では Ad より年齢と喫煙指数はともに高く, % (DLco/VA) は Sq で有意に低値を示した. 一方, 中枢型においては, %PEF が Sq で有意に低下していた (Table 1).

末梢型に関して, 各組織型間での重喫煙群と軽喫煙群との比較では, 両組織型とも重喫煙群では %FVC, FEV₁%, PaO₂ は低下しており, AaDO₂ の開大も増大していた. 一方, Ad でのみ, % (DLco/VA) と \dot{V}_{25}/Ht は軽喫煙群に比べて重喫煙群で低下を認めしたが, Sq では両喫煙群間で差異は認めなかった. さらに, 軽喫煙群においては, FEV₁% と % (DLco/VA) は, Sq にて Ad より有意に低下していた (Figure 1, 2). また, 重喫煙群かつ末梢型における両組織型間の検討では, 年齢以外の呼吸機能検査値には差異を認めなかった (Figure 1, 2).

考 察

本研究においては, 区域気管支入口部より中枢側に可視病変を伴う中枢型では, peak flow rate の有意な低下がみられた. また, 中枢気道病変の進行によって, 無気肺による肺活量の低下等も早期に伴いやすいことより, 末梢型に着目して検討を行った.

今回の検討結果は以下のように要約し得た. 1) Sq は Ad と比べて, 年齢と喫煙指数がともに高く, 拘束性換気障害や閉塞性換気障害や肺拡散障害の程度, さらに AaDO₂ の開大がより顕著であった. 2) 末梢型肺癌において, 喫煙指数にて層別化した結果, 両組織型とも重喫煙群では呼吸機能検査値がより低下する傾向を認めたが, \dot{V}_{25}/Ht と肺拡散能は, Ad においてのみ重喫煙群が軽喫煙群に比べて低下していた. 一方, Sq では両喫煙群間で差異は認めず, 軽喫煙群であっても低下していることが示唆された. 実際に, 日本人臨床肺機能検査指標標準値⁶ との比較検討では, \dot{V}_{25}/Ht は両組織型とも, 軽喫煙群においても国民標準値より低下していた (0.63 ± 0.16 (年齢補正国民標準値) vs. 0.52 ± 0.24 I/sec/m (Sq: 本検討低喫煙群); $p < 0.01$, 0.74 ± 0.18 (年齢補正国民標準値) vs. 0.55 ± 0.28 I/sec/m (Ad: 本検討低喫煙群); $p < 0.001$).

本検討では, Sq では Ad に比べて呼吸機能障害が強いが, これには喫煙指数が重要な因子となりうることで改めて確認された. つまり, 非小細胞肺癌に対する化学療法等における肺傷害リスクを軽減するためには, 組織型にかかわらず, まず喫煙の影響を十分考慮すべきであると考えられた. 喫煙と肺癌発症との関連では, これまで男性喫煙者には Sq が多いとされてきたが, 最近では 50 歳代および 60 歳代の男性喫煙者において, Ad の比率が

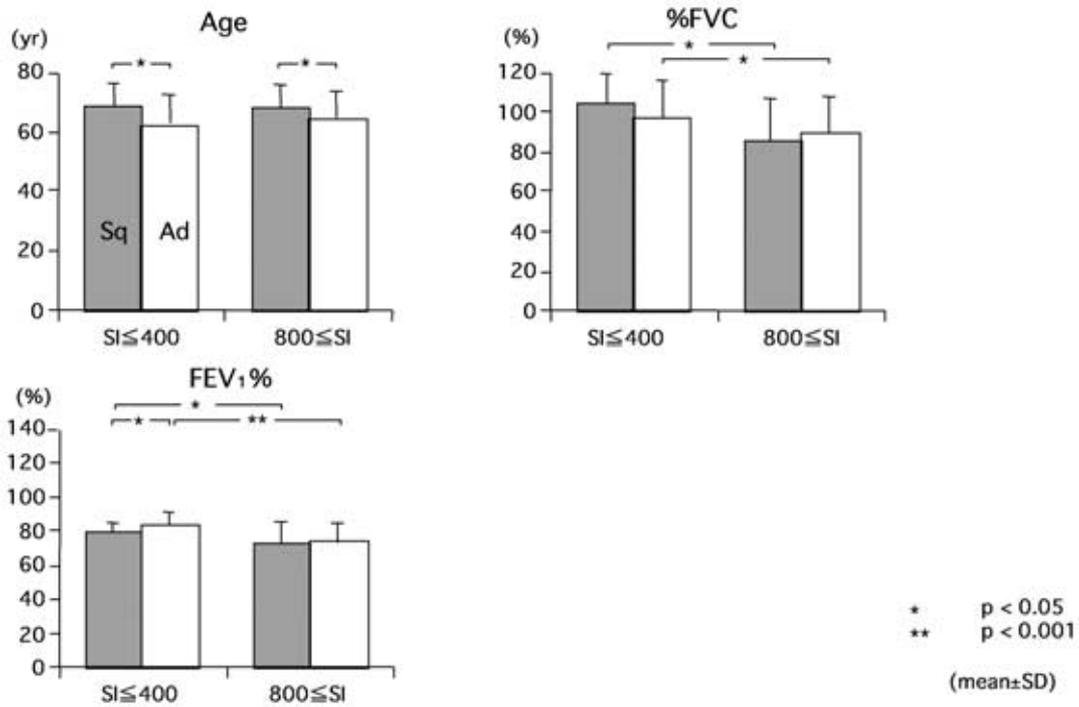


Figure 1. Comparison of age and pulmonary functions according to histological types and smoking indices in lung cancer patients with peripheral lesions.

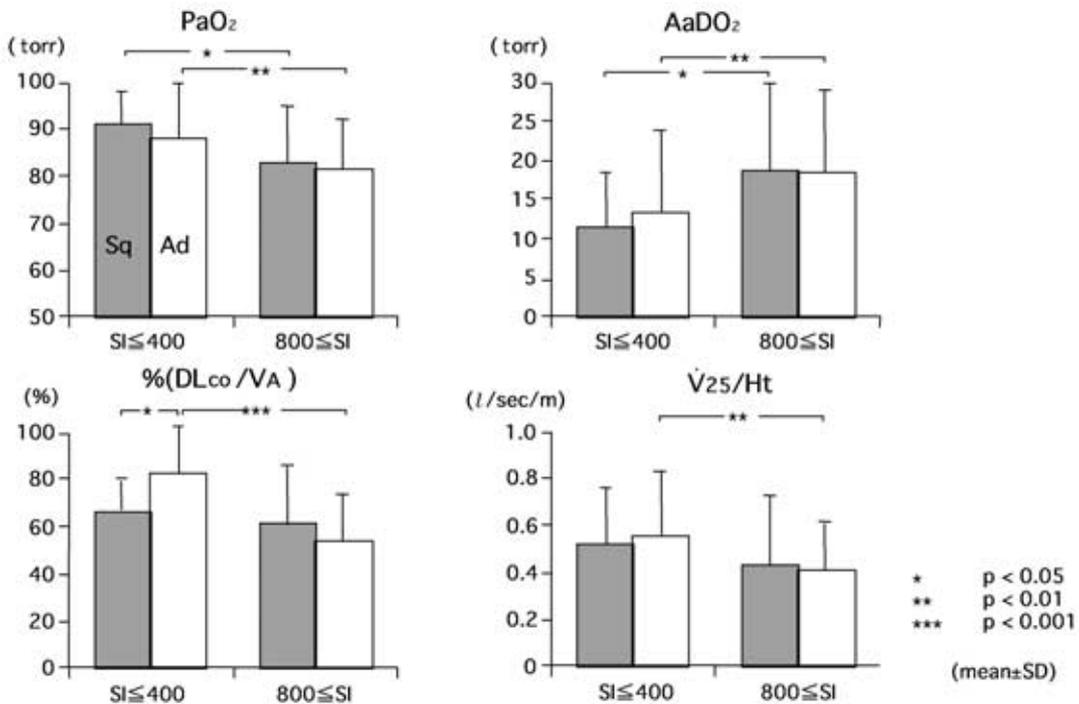


Figure 2. Comparison of arterial blood gas analyses and pulmonary functions according to histological types and smoking indices in lung cancer patients with peripheral lesions.

増加していることが報告されている⁷。これには、フィルター付きたばこの普及により、中枢気管支に沈着しやすかった大きな粒子が除去されるようになったこと、煙を深く吸い込みやすくなったこと、Adの発癌物質であるニトロサミンのたばこ中の濃度が上昇していることなどが考えられている^{7,8}。

さらに、末梢型肺癌に限定して喫煙指数によって層別化した検討からは、喫煙指数が800以上の重喫煙群においてはSqもAdもほぼ同様の呼吸機能障害を認めたものの、喫煙指数が400以下の軽喫煙群においては、Sqでは末梢気道の閉塞性障害の指標と考えられる \dot{V}_{25}/Ht の低下および肺拡散能の有意な低下を認めることが新たに明らかとなった。このように、Sqでは軽喫煙群においても、末梢気道障害や肺拡散障害をAdより呈しやすいことから、Sqにおいては、肺癌による二次的な呼吸機能への影響が早期から生じやすい可能性も考えられる。今後、呼吸機能検査のみならず、HRCTなどによる画像的評価も加味したCOPDの合併頻度を、各組織型および喫煙指数に応じて検討していく必要性があると考えられた。さらに、Sqにおいては発癌と肺傷害とは共通の危険因子を有する可能性もある。一般に、喫煙によるたばこ煙は線毛障害物質も含有するため、気道のクリアランス機能が障害されることで、発癌物質の肺内での貯留や沈着が進み、間接的にも発癌性を増強する可能性も指摘されている⁹。Sqにおいて、なぜ軽喫煙群の段階から末梢気道障害や肺拡散障害を呈することが多いかについては、気道クリアランス機能の障害をも踏まえ、さらなる検討が必要と考えられた。

近年の非小細胞肺癌のガイドラインでは、わが国においてもASCOからの報告においても、ともにAdとSqの治療効果に概ね差異はないとしているものの、両組織型における有害事象の差異に関しては、ほとんど触れられていない。わが国におけるゲフィチニブの肺傷害では、AdよりSqで、非喫煙者より喫煙者で発症リスクが高いことが報告されてきたが、本研究から得られた結果、つまり、喫煙量のみならず、Sqで喫煙量が少ない時期でも肺傷害が加わっている可能性が示唆されたことは、ゲフィチニブの肺傷害はSqでより顕著に起こりやすいことと共通の背景を有している可能性が考えられた。

非小細胞肺癌の呼吸機能に関する検討は数多くなされてきたが、治療との関連では、術後の呼吸器合併症発症の危険因子として、術前化学療法による肺拡散障害が重要であるとの報告が目されている^{10,11}。一般に、SqやAdの化学療法や放射線療法においては、呼吸器合併症の程度により治療内容を考慮すべきことは言うまでもない。また、呼吸機能障害の程度によっても治療方針を考慮すべきであるが、この際、喫煙指数のみならず、Sq

では肺組織型自体の特徴として、喫煙指数の少ない時期より末梢気道障害や肺拡散障害を惹起しやすいことも考慮して治療にあたるべきであると考えられる。

近年の非小細胞肺癌の化学療法においては、比較的新しい抗がん剤がラインナップに加わったが¹²、その多くは肺毒性を有することが報告されている。特に、局所進展型に対しては、これら化学療法に積極的に胸部放射線照射が併用され¹³⁻¹⁶、しかも同時併用により、一層の効果が得られるとする立場が優勢である¹⁷。このような状況でより多くの患者が肺毒性の強い治療を受けることにより、組織型の違いによる肺傷害の差異が将来的に問題になることも否定できず、ゲフィチニブに限らず、肺癌治療における肺傷害の有害事象を論じる際には組織型ごとの検討も必要になると考えられた。

まとめ

以上、1) SqではAdに比べて呼吸機能障害は強いが、これには喫煙指数が重要な因子となりうる。このことより、非小細胞肺癌に対する化学療法等における肺傷害リスクを軽減するには、組織型にかかわらず喫煙の影響を十分考慮すべきである。2) Sqにおいては、軽喫煙群でも末梢気道障害や肺拡散障害を呈することが多いことより、癌による二次的な呼吸機能への影響とともに、発癌と肺傷害とが共通の危険因子を有する可能性も考えられ、さらなる検討を要する課題と考えられた。

REFERENCES

1. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004;22:330-353.
2. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003;361:137-139.
3. Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, et al. Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;40:339-342.
4. ゲフィチニブ(イレッサ[®]錠250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家委員会最終報告(2003.3.26). アストラゼネカ。
5. Takeda T, Yamamoto N, on behalf of West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) An epidemiological survey for interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Abstr of the 10th World Conference on Lung Cancer*. 2003;S250.
6. 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会・日本人臨床肺機能検査指標基準値. 全国14施設における健常者肺機能検査成績の集計. 日本胸部疾患学会雑誌. 1993;31(3).
7. 岡本佳裕, 山崎浩一, 原田敏之, 他. 1980年代から1990年代への原発性肺癌の組織型の変遷とその背景因子の検討. *肺癌*. 2000;40:609-614.
8. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking

- and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1580-1586.
- 9 . 厚生省, 編. 喫煙と健康 喫煙と健康問題に関する報告書. 第2版. 東京: 保健同人社; 1993:1-334.
 - 10 . Fujii K, Kanno R, Suzuki H, et al. Preoperative pulmonary function as a predictor of respiratory complications and mortality in patients undergoing lung cancer resection. *Fukushima J Med Sci.* 2003;49:117-127.
 - 11 . Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for post-operative respiratory complications? *Ann Thorac Surg.* 2004;77:260-265.
 - 12 . Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;123:226S-243S.
 - 13 . Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992; 326:524-530.
 - 14 . Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1994;10:S239-244.
 - 15 . Dillman RO, Herndon J, Seagren S, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB 8433 trial). *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210-1215.
 - 16 . Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1996; 14:1065-1070.
 - 17 . Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2692-2699.