

性差と喫煙が非小細胞肺癌患者の予後に及ぼす影響

前田 元¹・深井志摩夫²・小松彦太郎³・石川清司⁴・河原正明⁵

国立病院機構肺がん研究会

要旨—— **目的**、女性肺癌の予後が良好なことが指摘されているが、性差と喫煙が非小細胞肺癌患者の予後にどのような影響を及ぼすかについて検討した。 **対象および方法**、1975年から1997年の間に切除された非小細胞肺癌患者12,703例を対象とした。症例を以下の4つのグループに分けて、その臨床像を解析した。第1群：男性喫煙者 (MS)8,103例、第2群：男性非喫煙者 (MN)877例、第3群：女性喫煙者 (FS)797例、第4群：女性非喫煙者 (FN)2,926例の4群である。 **結果**、第1群では扁平上皮癌の割合が52.2%と高いのに対し、第4群では腺癌の割合が89.4%と高かった。IA期の占める割合は第1群24.1%、第2群30.2%、第3群30.4%、第4群39.5%と、後者ほど高かった。各群の5年生存率は、第4群が52.9%と最も良く、第3群が50.8%、第2群が43.2%、第1群が42.5%と次第に低下した。解析項目として、この性差と喫煙による群分け以外に、年齢、組織型、手術術式、病理病期を加えて多変量解析を行った。hazard ratio (HR)は第4群に対して、第1群で1.369、第2群で1.319と有意に大きな値を示した ($p < 0.0001$)。第3群のHRは1.048であった (n.s.)。年齢、組織型、手術術式、病理病期もそれぞれ独立した有意な予後因子であった。 **結論**、性差と喫煙による群分けは独立した有意な予後因子であった。(肺癌、2006;46:715-721)

索引用語—— 非小細胞肺癌、性差、喫煙、手術、予後

Gender Differences and Smoking Affect the Prognosis of Patients with Non-small Cell Lung Cancer

Hajime Maeda¹; Shima Fukai²; Hikotaro Komatsu³;Kiyoshi Ishikawa⁴; Masaaki Kawahara⁵

The Japan National Hospital Study Group for Lung Cancer

ABSTRACT —— **Objectives**. Many studies have pointed out that female lung cancer patients show better outcomes than male. We analyzed the effect of gender differences and smoking on the prognosis of patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). **Patients and Methods**. Between 1975 and 1997, 12,703 patients underwent surgery for NSCLC. We classified them into 4 groups; Group 1 (n = 8,103): male smokers (MS), Group 2 (n = 877): male non-smokers (MN), Group 3 (n = 797): female smokers (FS) and Group 4 (n = 2,926): female non-smokers (FN). **Results**. Squamous cell carcinomas accounted for 52.2% in Group 1, but adenocarcinomas accounted for 89.4% in Group 4. The ratio of stage IA in each group was 24.1% in Group 1, 30.2% in Group 2, 30.4% in Group 3 and 39.5% in Group 4, and

¹ 国立病院機構刀根山病院外科；² 国立病院機構茨城東病院外科；³ 国立病院機構中松本病院外科；⁴ 国立病院機構沖繩病院外科；⁵ 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科。

別刷請求先：前田 元，国立病院機構刀根山病院外科，〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1 (e-mail: maedah@toneyama.hosp.go.jp)。

¹Department of Surgery, National Hospital Organization, Toneyama National Hospital, Japan; ²Department of Surgery, National Hospital Organization, Ibaraki-higashi National Hospital, Japan; ³Department of Surgery, National Hospital Organization, Chushin-

matsumoto National Hospital, Japan; ⁴Department of Surgery, National Hospital Organization, Okinawa National Hospital, Japan; ⁵Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, Japan.

Reprints: Hajime Maeda, Department of Surgery, National Hospital Organization, Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka City, Osaka 560-8552, Japan (e-mail: maedah@toneyama.hosp.go.jp).

Received June 5, 2006; accepted July 31, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

higher in later groups. The 5-year survival rate was best in Group 4 (52.9%), and gradually decreased from Group 3, Group 2 to Group 1 (50.8%, 43.2% and 42.5%). Besides the classification of these groups, age, histological type, operative procedure and pathological stage were chosen as study variables. Multivariate analysis showed that the hazard ratio (HR) of Group 1 (MS) and Group 2 (MN) were significantly higher (1.369 and 1.319) than Group 4 (FN) ($p < 0.0001$). The HR of Group 3 (FS) was 1.048 (n. s.). Age, histological type, operative procedure and pathological stage were also significant independent variables. **Conclusion.** The classification due to gender differences and smoking was a significant independent prognostic factor. (*JJLC* 2006;46:715-721)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Gender differences, Smoking, Surgery, Prognosis

はじめに

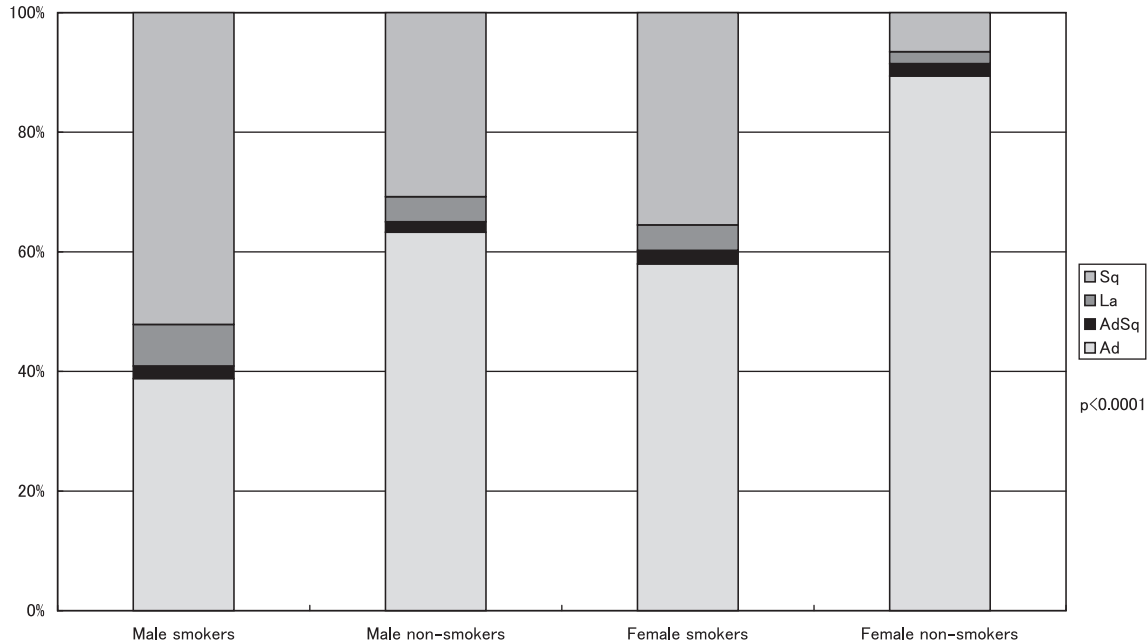
欧米においては喫煙率の減少とともに肺癌死亡率の減少をみているのに対し、日本においては肺癌の死亡者数はいまだに増加傾向にある。¹ この一因として、タバコの喫煙率が諸外国と比べて高いことが挙げられる。男性の喫煙率は43.3%でやや減少傾向にあるものの、女性の喫煙率は10.2%で減少をみていない。² これと同時に女性肺癌の割合も増加してきている。³ また、男性と女性では喫煙による発癌のリスクが違うことや、⁴ 女性肺癌の予後が良好なことも指摘されている。⁵⁻¹² 本邦における肺癌の臨床像を分析し、性差と喫煙が予後に対してどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とした。

対象および方法

国立病院機構肺がん研究会に所属する41施設において1975年から1997年の間に切除された非小細胞肺癌患者12,703例を対象とした。対象症例の内容をTable 1に示す。これらの症例を以下の4つのグループに分けて、その臨床像を解析した。第1群：男性喫煙者(male smokers)8,103例、第2群：男性非喫煙者(male non-smokers)877例、第3群：女性喫煙者(female smokers)797例、第4群：女性非喫煙者(female non-smokers)2,926例の4群である。生存率の計算にはKaplan-Meier法を用い、癌以外の死因も含めた全死因を死亡として計算した。統計学的有意差検定にはChi-square analysis, Log-rank test,

Table 1. Patient's Characteristics

	All patients (n=12,703)	Group 1 Male smokers	Group 2 Male non-smokers	Group 3 Female smokers	Group 4 Female non-smokers
Gender					
Male	8,980	8,103	877	—	—
Female	3,723	—	—	797	2,926
Age	64.0 ± 9.7	64.4 ± 9.4	63.7 ± 10.7	65.4 ± 9.7	62.5 ± 10.5
Smoking					
Smoker	8,900	8,103	—	797	—
Non-smoker	3,803	—	877	—	2,926
Histology					
Adenocarcinoma	6,776	3,144	555	462	2,615
Adeno squamous carcinoma	264	170	15	18	61
Large cell carcinoma	691	562	37	34	58
Squamous cell carcinoma	4,972	4,227	270	283	192
p-Stage					
IA	3,615	1,952	265	242	1,156
IB	3,203	2,195	211	192	605
IIA	459	270	30	29	130
IIB	1,816	1,358	112	119	227
IIIA	3,132	2,007	217	187	721
IIIB	478	321	42	28	87
Operative Procedure					
Pneumonectomy	1,431	1,121	94	59	157
Lobectomy	10,704	6,637	742	685	2,640
Limited resection	568	345	41	53	129



Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, AdSq: adeno squamous carcinoma, Ad: adenocarcinoma.

Figure 1. Distribution of histological type in each group.

Cox's proportional-hazards regression model を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結果

全症例および各群の特徴を Table 1 に示す. 男女比は 2.4 対 1 であり, 平均年齢は 64 歳であった. 喫煙率は全体で 70%, 男性で 90.2%, 女性で 21.4% であった. 組織型分布は腺癌 53.3%, 扁平上皮癌 39.1%, 大細胞癌 5.4%, 腺扁平上皮癌 2.1% で, 従来の報告と大差はみられなかった. 群別の組織型分布を Figure 1 に示す. 第 1 群では扁平上皮癌の割合が 52.2% と高いのに対し, 腺癌の割合は 38.8% と低かった. 逆に第 4 群では腺癌の割合が 89.4% と高いのに対し, 扁平上皮癌の割合は 6.6% と低かった. 4 群間で組織型分布に有意差を認めた ($p < 0.0001$). 群別の病理病期分布を Figure 2 に示す. IA 期の占める割合は第 1 群 24.1%, 第 2 群 30.2%, 第 3 群 30.4%, 第 4 群 39.5% と, 後者ほど高かった. IIIA 期の割合はほぼ同じであった. 4 群間で病理病期分布に有意差を認めた ($p < 0.0001$). また, 手術術式では男性では肺摘除術の割合が女性より多く, 有意差を認めた (Table 1, $p < 0.0001$).

全症例の群別の生存率曲線を Figure 3 に示す. 各群の 5 年生存率は, 第 4 群: 女性非喫煙者が 52.9% とともに良く, 第 3 群: 女性喫煙者が 50.8%, 第 2 群: 男性非喫

煙者が 43.2%, 第 1 群: 男性喫煙者が 42.5% と次第に低下した. 第 4 群と第 3 群の間 ($p < 0.005$), 第 4 群と第 2 群, 第 1 群の間 ($p < 0.001$) および第 3 群と第 1 群の間 ($p < 0.001$) に有意差を認めた. 病理病期別に検討したが, IA 期 (Figure 4) と IIIA 期 (Figure 5) においても同様に第 4 群がもっとも良い予後を示した.

解析項目として, この性差と喫煙による群分け以外に, 年齢, 組織型, 手術術式, 病理病期を加えて多変量解析を行った (Table 2). hazard ratio (HR) は女性非喫煙者を 1 とした場合, 男性喫煙者で 1.369 (CI 1.281~1.462, $p < 0.0001$), 男性非喫煙者で 1.319 (CI 1.189~1.464, $p < 0.0001$) と有意に大きな値を示した. 女性喫煙者の HR は 1.048 (CI 0.936~1.173, $p = 0.413$) であった. 年齢, 組織型, 手術術式, 病理病期もそれぞれ独立した有意な予後因子であった.

考察

性差と喫煙の因子は密接に関連しており, 特に本邦ではその傾向が強い. 我々の成績でも Table 1 に示したように, 男性では 90.2% が喫煙者であるのに対し, 女性では 78.6% が非喫煙者であった. 従来の報告では予後因子の解析において, 性差と喫煙をそれぞれ独立変数 (説明変数) の 1 つに加えて他の因子とともに多変量解析した結果, どちらか一方が有意な因子として採択されるが他

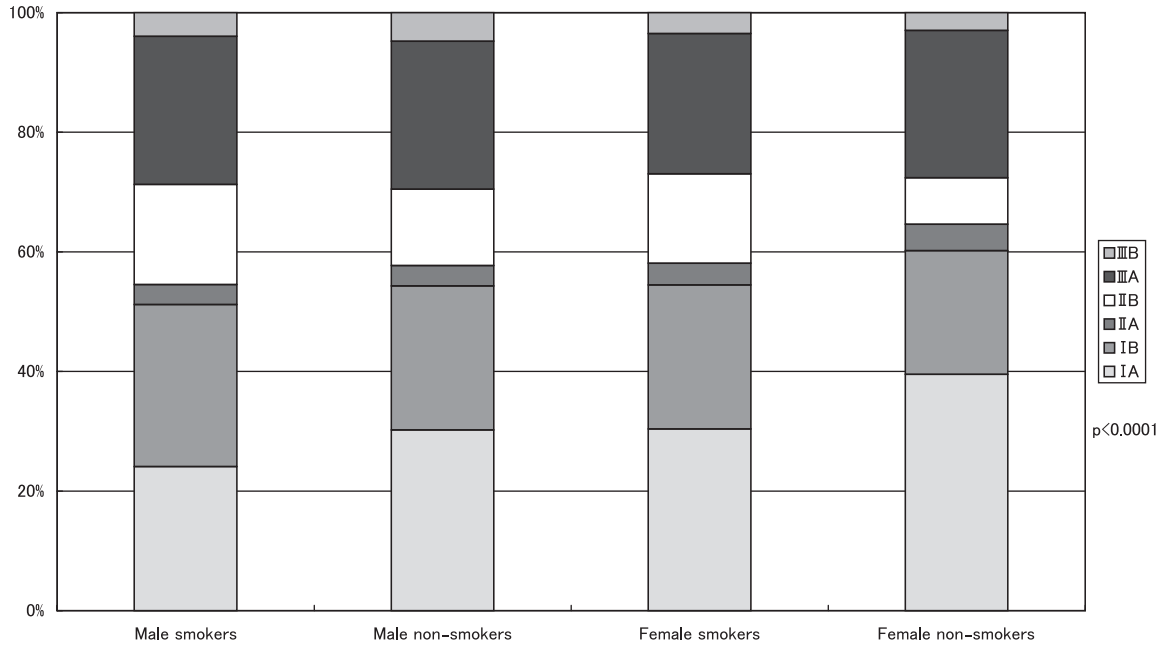
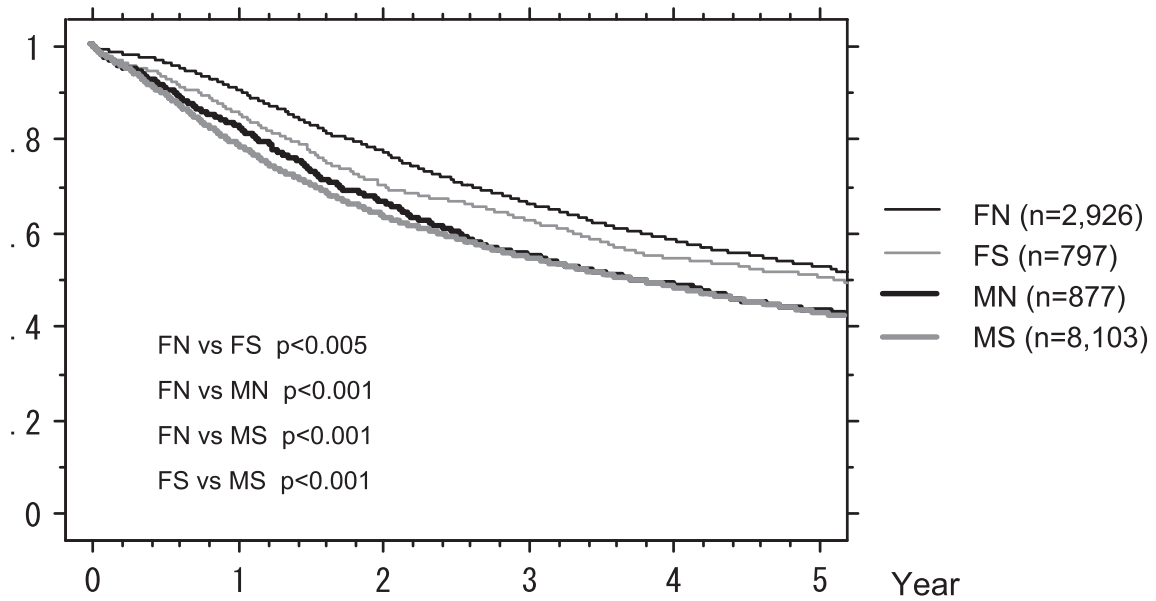


Figure 2. Distribution of pathological stage in each group.

Probability of survival



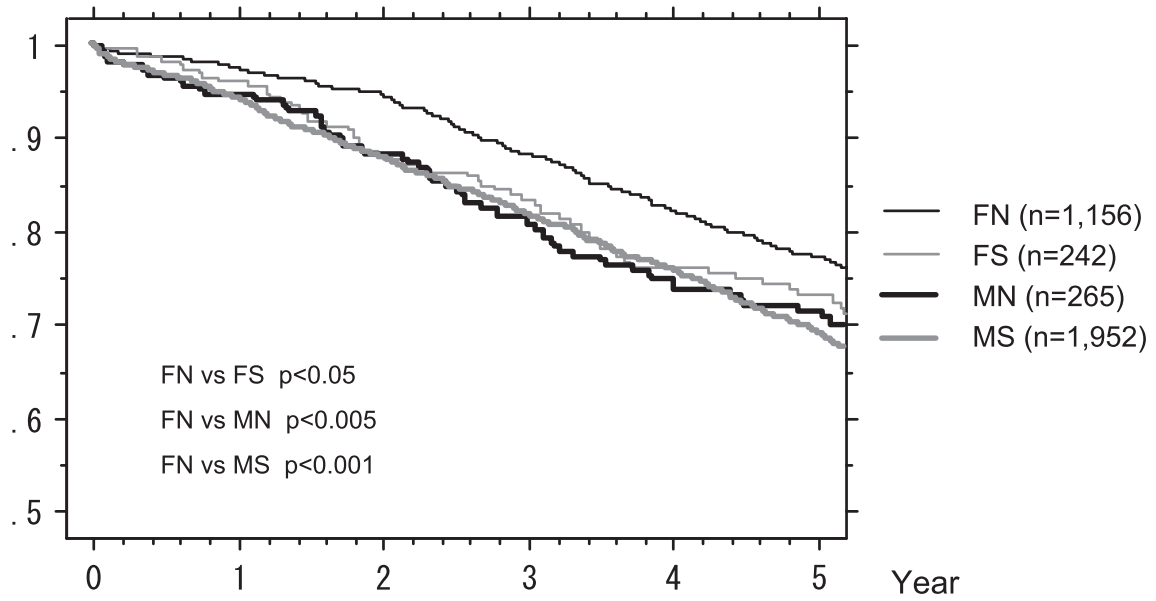
FN: female non-smokers, FS: female smokers, MN: male non-smokers, MS: male smokers.

Figure 3. Survival curve of each group in all patients.

方は有意な因子ではなくなっている。^{8,13,14} これは統計解析をする際に各変数が互いに独立である（線形関係を持たない）という前提条件を無視したために起こる現象である。これを避けるために今回は性差と喫煙に

よる4つの群分けを1つの予後因子として解析した。全体からみて男性非喫煙者と女性喫煙者の比率がそれぞれ9.8%、21.4%と少ないが、これは本邦の特徴と考えられる。¹⁵ 諸外国の報告では男性非喫煙者が2~8%、女性喫

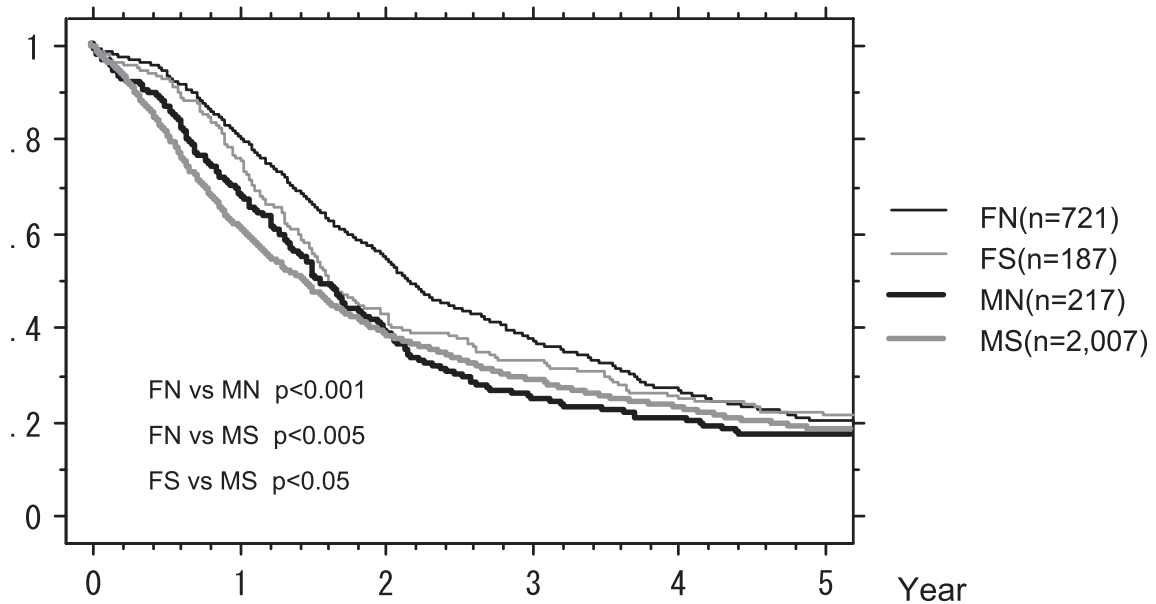
Probability of survival



FN: female non-smokers, FS: female smokers, MN: male non-smokers, MS: male smokers.

Figure 4. Survival curve of each group in stage IA patients.

Probability of survival



FN: female non-smokers, FS: female smokers, MN: male non-smokers, MS: male smokers.

Figure 5. Survival curve of each group in stage IIIA patients.

煙者が 70~80% となっている。^{5,8,12}

喫煙が肺癌の予後に及ぼす影響については、すでに多くの報告がなされている。¹³⁻¹⁶ 肺癌の進行度による影響

を除くために I 期の非小細胞肺癌を対象として検討すると、術後の全生存率 (overall survival) では喫煙者は有意に予後不良であるが、他病死を除いた疾病特異的生存率

Table 2. Results of Multivariate Analysis

Variable	HR (95%CI)	P value
Group		
Female non-smokers	1.000	
Female smokers	1.048 (0.936-1.173)	0.413
Male non-smokers	1.319 (1.189-1.464)	< 0.0001
Male smokers	1.369 (1.281-1.462)	< 0.0001
Age		
≤ 59	1.000	
≥ 60	1.473 (1.397-1.555)	< 0.0001
Histology		
Squamous cell carcinoma	1.000	
Adenocarcinoma	1.091 (1.032-1.154)	0.0023
Adeno squamous carcinoma	1.422 (1.217-1.661)	< 0.0001
Large cell carcinoma	1.431 (1.294-1.583)	< 0.0001
Operative procedure		
Lobectomy	1.000	
Pneumonectomy	1.250 (1.164-1.342)	< 0.0001
Limited resection	1.404 (1.255-1.569)	< 0.0001
Pathological stage		
IA, IB	1.000	
IIA, IIB	1.964 (1.839-2.098)	< 0.0001
IIIA, IIIB	3.573 (3.380-3.776)	< 0.0001

HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

(disease-specific survival) では差はみられないという報告が多い。¹³⁻¹⁵ 喫煙が肺癌の予後に影響する因子には多くのものが含まれる。¹⁷ 社会経済的状態が低いこと、¹⁸ 栄養状態が不良なこと、¹⁹ 呼吸器系、心血管系の併存疾患を多く持っていること、²⁰ 免疫能が低下していること、²¹ などが挙げられている。このために術後の合併症を起こしやすく、また肺癌以外の死因、特に心血管系や呼吸器系の疾患によって死亡することが多いことが指摘されている。また、喫煙者では腫瘍自体の悪性度が高いという報告もみられる。喫煙者の肺癌組織には p53 の変異が多くみられ、このことが喫煙者の予後を不良にしている可能性がある。²² また、肺癌組織における染色体異常の分析では、喫煙者と非喫煙者では数ヶ所で欠失や増幅に相違がみられており、発癌機序や悪性度との関連が推測されている。^{23,24} 喫煙量と予後との関係について我々の研究では分析ができなかったが、他の報告では重喫煙者ほど予後不良であることが示されている。²⁵

女性の肺癌患者の予後が男性より良好であることは異論のないところである。⁵⁻¹² 我々のデータでも hazard ratio は女性非喫煙者を 1 とした場合、男性喫煙者で 1.369、男性非喫煙者で 1.319 と有意に高値であった。女性喫煙者では 1.048 で有意差を認めなかった。この値からは全ての病期を含んだ肺癌手術患者を対象とした場合、予後に及ぼす影響は喫煙よりも性差のほうが大きい可能性が

示唆された。女性の肺癌患者の予後が男性より良好である理由として考えられるのは、年齢が若いことや末梢発生の腺癌の頻度が高いことが挙げられている。手術術式も肺葉切除術の割合が多くなっている。我々の検討では年齢には差はみられなかったが、女性では腺癌の頻度が高い、IA 期の割合が多い、肺摘除術の頻度が少ないという特徴がみられた。縮小手術の割合が女性喫煙者で若干高い傾向がみられたが、その理由について明らかにすることはできなかった。また我々の研究では分析ができなかったが、女性では腺癌の中でも高分化の肺胞上皮癌の割合が多いとの報告もある。²⁶ さらに、女性肺癌の多くが非喫煙者であり、また喫煙者であっても男性よりも喫煙量が少ないことも指摘されている。このために喫煙による悪影響を受けにくいことが考えられる。その他の理由として、ホルモン環境や免疫能の違いも推測されている。エストロゲンは発癌やその後の増殖に対してプラスに働くと考えられている。²⁷ しかしながら、エストロゲンの代謝産物である methoxyestradiol は、動物実験において腫瘍の血管新生を抑制し、²⁸ アポトーシスに導く作用があると報告されている。²⁹ 女性ホルモンの肺癌に対する影響については、今後さらにそのメカニズムが解明される必要がある。免疫能の性差に関しては、女性の肺癌患者では男性よりも CD4 positive のリンパ球が多く、また phytohemagglutinin (PHA) 刺激によるリンパ球の芽球化がより活発に起こることが報告されており、³⁰ 多くの癌において女性の頻度が少ないことや予後が良いことに関係しているかもしれない。

結 論

性差と喫煙による群分けは、非小細胞肺癌手術患者において独立した予後因子であった。女性の非喫煙者の予後がもっとも良く、男性の喫煙者の予後がもっとも不良であった。その理由として、性差と喫煙に基づいた種々の要因が推測された。

謝辞：本研究にご協力を頂いた以下の先生方に感謝致します（敬称および施設名の国立病院機構と病院を省略）。

大坂喜彦（札幌南）、藤田結花（道北）、石田栄（西札幌）、斎藤龍生（西群馬）、田村厚久（東京）、柿崎徹（神奈川）、根本悦夫（南横浜）、土屋俊晶（西新潟）、藤田薫（天竜）、南城悟（静岡富士）、坂井隆（三重中央）、朝倉庄志（南京都）、中井勲（松江）、多田敦彦（南岡山）、柴田論（東広島）、杉和郎（山陽）、中村憲二（愛媛）、岡林寛（福岡東）、本廣昭（福岡）、永松佳憲（大牟田）、森山英士（再春荘）、東賢次（熊本南）、久保田伊知郎（南九州）、小江俊行（東佐賀）

REFERENCES

- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vols. I to VIII. *IARC Cancer Base No. 7*. Lyon: IARC Press; 2005.
- 厚生労働省. たばこと健康に関する情報ページ. 統計情報(喫煙率等). 喫煙習慣者の年次推移(厚生労働省国民栄養調査). <http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/main.html>
- Yoshino I, Baba H, Fukuyama S, et al. A time trend of profile and surgical results in 1123 patients with non-small cell lung cancer. *Surgery*. 2002;131 (1 Suppl): S242-248.
- Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:826-834.
- de Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:21-26.
- Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:245-250.
- Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, et al. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest*. 2000;118:1603-1609.
- Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases. *Ann Oncol*. 2002;13:1087-1093.
- Thomas P, Doddoli C, Thirion X, et al. Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1065-1070.
- Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:319-325.
- Fernandes OJ, Almgren SO, Thaning L, et al. Prognostic factors for the survival of surgically treated patients for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:338-341.
- Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:209-215.
- Fujisawa T, Iizasa T, Saitoh Y, et al. Smoking before surgery predicts poor long-term survival in patients with stage I non-small-cell lung carcinomas. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2086-2091.
- 福原謙二郎, 中川勝裕, 阪口全宏, 他. 喫煙係数からみた肺癌手術予後. 日呼外会誌. 2004;18:98-102.
- 山中澄隆, 佐藤雅美, 桜田 晃, 他. 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—. 肺癌. 2004;44:83-89.
- Kawai H, Tada A, Kawahara M, et al. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer—a multicenter study. *Lung Cancer*. 2005;49:63-70.
- Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest*. 2004;125:27-37.
- Stellman SD, Resnicow K. Tobacco smoking, cancer and social class. *IARC Sci Publ*. 1997;138:229-250.
- Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, et al. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr*. 1998;128:1450-1457.
- Ogle KS, Swanson GM, Woods N, et al. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer*. 2000;88: 653-663.
- Thomas WR, Holt PG, Keast D. Humoral immune response of mice with long-term exposure to cigarette smoke. *Arch Environ Health*. 1975;30:78-80.
- Esposito V, Baldi A, De Luca A, et al. Prognostic value of p53 in non-small cell lung cancer: relationship with proliferation cell nuclear antigen and cigarette smoking. *Hum Pathol*. 1997;28:233-237.
- de Juan C, Iniesta P, Vega FJ, et al. Prognostic value of genomic damage in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:1971-1977.
- Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res*. 2001;61:1309-1313.
- 川南勝彦, 箕輪真澄, 岡山 明, 他. 喫煙習慣の全死因, がん, 肺がん死亡への影響に関する研究: NIPPON DATA80. 日衛誌. 2003;57:669-673.
- Breathnach OS, Kwiatkowski DJ, Finkelstein DM, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung: recurrences and survival in patients with stage I disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:42-47.
- Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86:869-870.
- Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, et al. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature*. 1994;368: 237-239.
- Mukhopadhyay T, Roth JA. Induction of apoptosis in human lung cancer cells after wild-type p53 activation by methoxyestradiol. *Oncogene*. 1997;14:379-384.
- Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, et al. Cellular immunologic parameters related to age, gender, and stage in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2000;28:139-145.