

剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析（第一報）

原田 徹¹ 河上 牧夫² 斉藤 祐二³
尾高 真³ 佐藤 修二³ 秋葉 直志³

¹ 東京慈恵会医科大学病理学講座

² 東京慈恵会医科大学病院病理部

³ 東京慈恵会医科大学外科学講座

（受付 平成 17 年 2 月 15 日）

INCIDENTAL ANALYSIS OF PRIMARY LUNG CANCER IN AUTOPSY CASES (The initial report)

Tohru HARADA¹, Makio KAWAKAMI², Yuji SAITO³,
Makoto ODAKA³, Shuji SATO³, and Tadashi AKIBA³

¹ *Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

² *Department of Pathology Clinical Service, The Jikei University School of Medicine*

³ *Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine*

The incidence of lung cancer was examined in 785 autopsy cases from 1956 through 2004 at The Jikei University Hospital. The variables examined were the patients' sex, age, and smoking and drinking habits and the tumors' size and histological subtype. Most previous studies have suggested that the incidence of lung cancer is increasing in Japan. In contrast, our analysis suggests the incidence will either stop increasing or decrease slightly. Our analysis found a male/female ratio of 1.76, which was smaller than in previous reports. Furthermore, female patients in our study were somewhat younger. We also found unexpectedly large sex differences between smoking and nonsmoking patients, between drinking and nondrinking patients, and among histological subtypes: namely greater incidences in nonsmoking and nondrinking women than in smoking and drinking women and a preponderance of papillary adenocarcinoma in younger women (mean age, 52 years). Smoking has been emphasized as major risk factor for lung cancer, but other factors should also be investigated in women, because of their lower rate of smoking. We believe that younger women, nonsmokers, and adenocarcinoma will become important topics in lung cancer research.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2005 ; 120 : 109-20)

Key words: incidental analysis, lung cancer, autopsy

I. 緒 言

日本人の悪性腫瘍による死亡統計では、1998 年に肺癌の頻度が胃癌を追い抜き 1 位となった¹⁾。この死亡統計上の変化は、診断や治療の進歩、嗜好や職業、生活習慣の変化、また、全地球的規模あるいは局所的な環境の変化など様々な要因の影響が指摘されている²⁾³⁾。さらには、腫瘍のもつ固

有特性が影響していることも疑われている。つまり、腫瘍が発生する原発臓器によって、遠隔転移様式にも様々な特徴が見出され、これが悪性腫瘍の予後を左右する重要な要素の 1 つにもなっている。

今回は、約半世紀にわたって蓄積されてきた剖検症例から肺癌例を選出し、転移の実態を調査した。ただし、転移現象には転移先の臓器特性のみ

ならず、腫瘍と臓器の親和性、経時的な序列性、各転移臓器での腫瘍量とその在り方（転移様式）など多様な側面を内蔵している。こうした分析結果はデータ量が膨大となったため、いくつかに分けて発表せざるを得ないことを承頂きたい。その第1回として、本稿では原発性肺癌について、後述するような患者背景や組織型など項目別に発生頻度を中心に検討した内容に限定し、報告を行うこととした。

II. 対象と方法

1956年から2004年までに、東京慈恵会医科大学附属病院で行われた肺癌剖検例785例の剖検報告および臨床記載から、症例の情報を収集し、データベースを作製した。これを元に、性別、年齢、嗜好、原発巣の大きさ、組織型などの各項目別の頻度と年代推移を検出し、さらに各々の項目間の相関性を、結果の項で後述する諸処の方法に従い検討した。

III. 結 果

1. 肺癌剖検症例の年代推移 (Fig. 1)

1956年から約半世紀にわたる時代の移り変わりとともに、とりわけ90年代に入って病理剖検体数は激減してきている。これに伴って、肺癌症例の剖検体数も減少してきているが、剖検症例中に肺癌症例の占める割合は、90年代以降は7-8%で推移し、約50年間を通しての平均剖検率6.34%を上回っている。ただし、1980年代の前半をピークとして肺癌剖検占有率は緩やかに減少してきている。

2. 年齢 (Table 1, Fig. 2)

年齢分布では23歳から97歳までの幅広い世代に発生し、平均年齢は男性64.9歳、女性63.3歳で（男女合計64.5歳）、男性の方が高くなっているがその差はわずかである。5年ごとの各年間別の肺癌症例平均年齢を見ると、1956年からの5年間では60.6歳であった。しかし21世紀に入ってから67.5歳に至り、高齢化傾向を辿っていることが

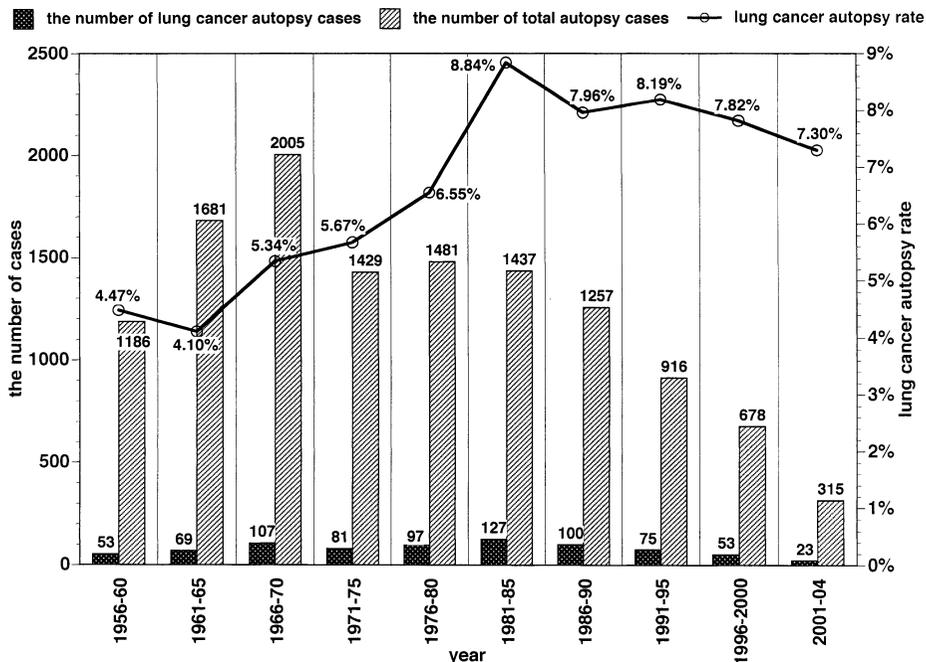


Fig. 1. Chronological transition of autopsy cases, lung cancer autopsy cases and lung cancer cases autopsy rate from 1956 to 2004 in Jikei University Hospital.

Total number of lung cancer autopsy cases from 1956 to 2004 in Jikei University Hospital: 785 cases
 Total number of autopsy cases from 1956 to 2004 in Jikei University Hospital: 12333 cases
 Lung cancer autopsy rate average from 1956 to 2004 in Jikei University Hospital: 6.34%

示された。男女別では男性が徐々に高齢化とともに右肩上がり性を示しているのに対し、女性は1986-90年をピークにして山型を示している。平均年齢に関しては、女性の場合むしろ年齢の低下を示している。

3. 性別 (Fig. 3)

性別では、全体で男性:女性=3.17:1.00と男性

Table 1. Number of lung cancer autopsy cases in each patient's age group and age average

age group (yr)	male	female	total
under 40	18	8	26
40-50	38	21	59
50-60	122	44	166
60-70	197	42	239
70-80	171	57	228
more than 80	51	15	66
age unknown	1	0	1
total	598	187	785
min.	23	28	23
max.	97	91	97
average	64.87	63.33	64.50

の比率が高くなっている。ただし、東京慈恵会医科大学で1956年から2004年の間に行われた20歳以上の剖検症例の男女比が、1.82:1.00と病理剖検自体男性症例が多い。この点を考慮し、男女比の補正を行ってみると、全体では男性:女性=1.76:1.00となっていた。さらに、各10年代ごとの男女比補正を行うと、肺癌発症の平均年齢である60歳以上70歳未満の年代層で男女比2.36:1.00と2倍以上の頻度で男性が多くなっている。

4. 嗜好 (Fig. 4, Table 2, 3)

飲酒歴と喫煙歴では、飲酒歴の有無は男女全体でほぼ五分五分であるが、喫煙歴のある症例は71.7%と高率となっている。双方とも男性の嗜好傾向が高い。一方、喫煙歴の有無、飲酒歴の有無についての4通りの組み合わせに関し、それぞれの割合を算出し分割表を作成した(Table 2)。すると、男女とも喫煙歴のみのある群の割合が飲酒歴のみのある群の割合を上回っていた。しかし、男性では喫煙歴、飲酒歴ともある群の割合が最多であるのに対し、女性は両歴ともない群が最多となり、好対照を成していた。Fisherの直接確率検定法で喫煙の有無による肺癌症例の頻度の違いに、

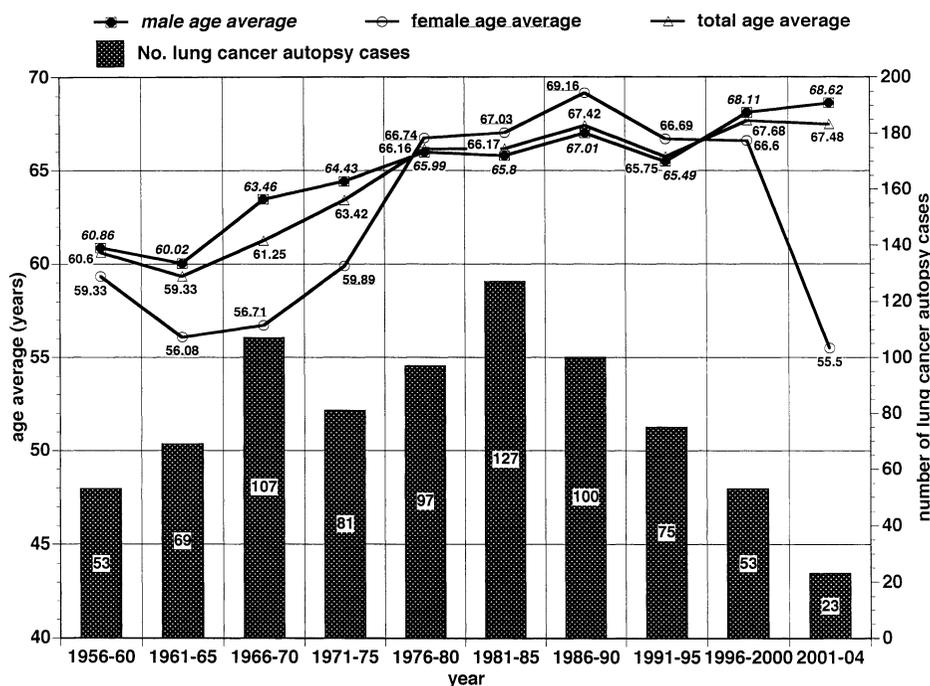


Fig. 2. Chronological transition of lung cancer autopsy cases and patient's age average (year)

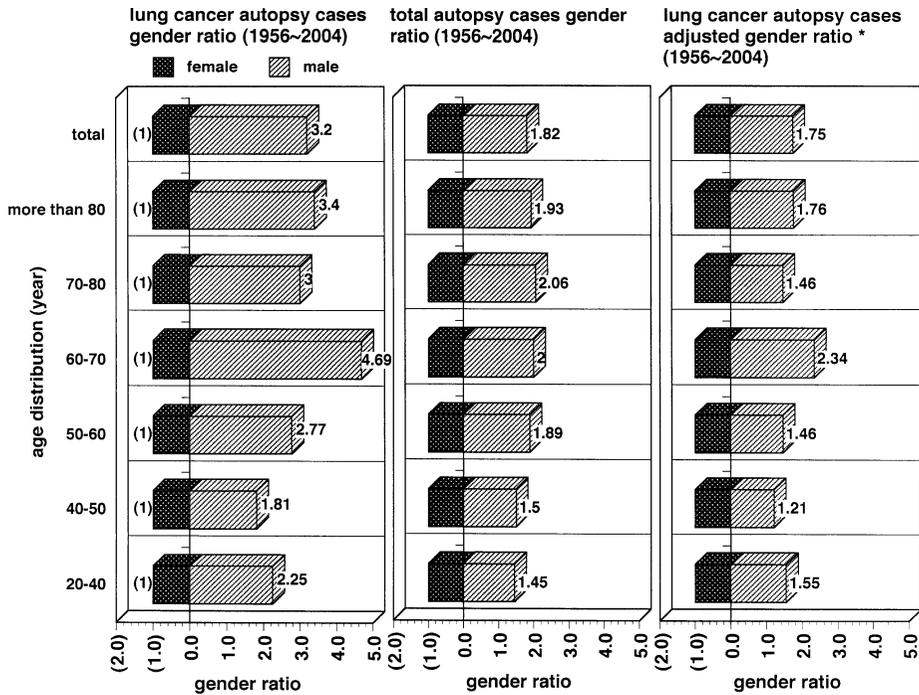


Fig. 3. Gender ratio of lung cancer autopsy cases and total autopsy cases, and adjusted gender ratio.
 *adjusted gender ratio=gender ratio of lung cancer autopsy/gender ratio of total autopsy cases.

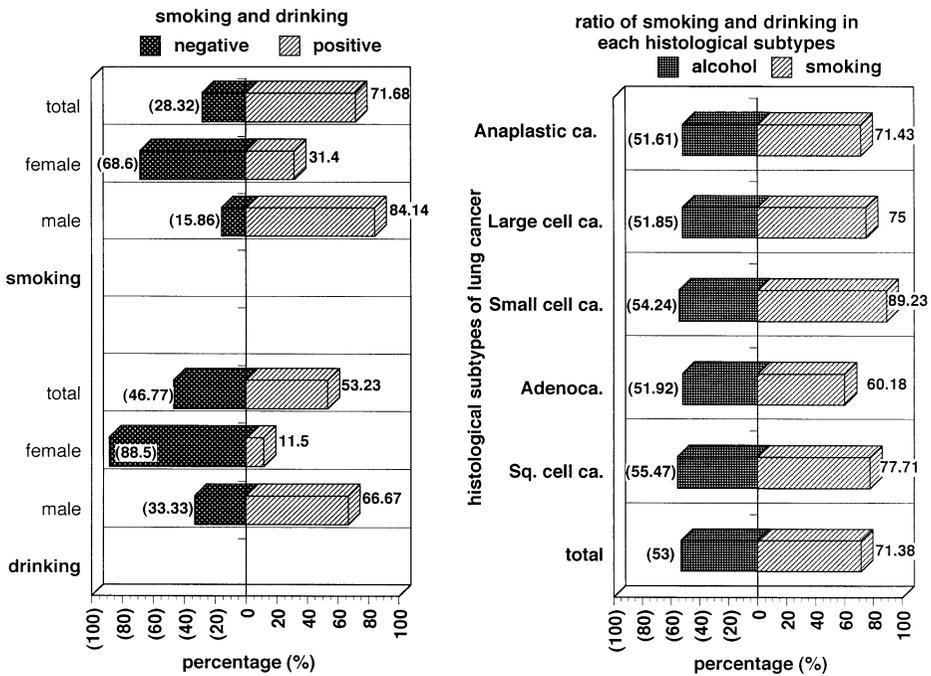


Fig. 4. Smoking and drinking rate in each gender and histological subtypes

Table 2. Incidence rate and age average in each smoking and drinking category
habitual factors : percentage (%) age average (yr)

male	smoking	non smoking	sum	male	smoking	non smoking	sum
drinking	60.83	5.04	65.88	drinking	64.45	63.24	64.60
non drinking	21.36	12.76	34.12	non drinking	66.28	67.65	66.77
sum	82.20	17.80	100.00	sum	64.67	66.45	64.87
female	smoking	non smoking	sum	female	smoking	non smoking	sum
drinking	5.45	4.55	10.00	drinking	71.50	57.00	62.92
non drinking	23.64	66.36	90.00	non drinking	66.38	63.26	64.35
sum	29.09	70.91	100.00	sum	67.87	62.23	63.33
total	smoking	non smoking	sum	total	smoking	non smoking	sum
drinking	47.20	4.92	52.13	drinking	64.65	61.82	64.51
non drinking	21.92	25.95	47.87	non drinking	66.31	64.89	65.65
sum	69.13	30.87	100.00	sum	65.00	64.03	64.50

Table 3. Histological subtypes regarded from the habitual traits: smoking and drinking in each gender
male female

Squamous cell ca.	smoking	non smoking	sum	Squamous cell ca.	smoking	non smoking	sum
drinking	61.17	3.88	65.05	drinking	3.85	3.85	7.69
non drinking	22.33	12.62	34.95	non drinking	34.62	57.69	92.31
sum	83.50	16.50	100.00	sum	38.46	61.54	100.00
Adenocarcinoma	smoking	non smoking	sum	Adenocarcinoma	smoking	non smoking	sum
drinking	60.56	8.45	69.01	drinking	0.00	6.78	6.78
non drinking	13.38	17.61	30.99	non drinking	16.95	76.27	93.22
sum	73.94	26.06	100.00	sum	16.95	83.05	100.00
Small cell ca.	smoking	non smoking	sum	Small cell ca.	smoking	non smoking	sum
drinking	59.57	0.00	59.57	drinking	27.27	0.00	27.27
non drinking	36.17	4.26	40.43	non drinking	27.27	45.45	72.73
sum	95.74	4.26	100.00	sum	54.55	45.45	100.00
Large cell ca.	smoking	non smoking	sum	Large cell ca.	smoking	non smoking	sum
drinking	63.16	0.00	63.16	drinking	14.29	0.00	14.29
non drinking	26.32	10.53	36.84	non drinking	14.29	71.43	85.71
sum	89.47	10.53	100.00	sum	28.57	71.43	100.00
Anaplastic ca.	smoking	non smoking	sum	Anaplastic ca.	smoking	non smoking	sum
drinking	60.00	5.00	65.00	drinking	11.76	0.00	11.76
non drinking	25.00	10.00	35.00	non drinking	29.41	58.82	88.24
sum	85.00	15.00	100.00	sum	41.18	58.82	100.00

男女差があるかを検討したところ、飲酒歴のある群で P -Value=0.0015、飲酒歴のない群でも P -Value<0.0001 と有意差が見出された。さらに、両嗜好歴の有無ごとに平均年齢を算出すると、女性では両歴ともにある群が 71.5 歳と最も高齢となり、反対に男性では両歴ともない群が 67.7 歳と最も高齢となっていた。

また、喫煙率と組織型との関係では、小細胞癌が 89.2% と最も高く、ついで扁平上皮癌、大細胞癌、未分化癌・多形癌の順で頻度が低下し、腺癌が 60.2% と最も低かった。飲酒歴は、未分化癌・多形癌の 51.6% から扁平上皮癌の 55.5% までの範囲にあり、組織型での差は見出せなかった。組織型に関しても、嗜好歴の有無について分割表を作成すると、男女とも同様に喫煙歴のみのある群の割合が飲酒歴のみのある割合を上回っていた (Table 3)。さらに、男性では両嗜好歴ともある群の割合が、女性は両歴ともない群が最多となり、組織型によらず男女で好対照をなす同様の結果となった。

5. 原発巣の大きさ (Fig. 5, 6)

原発巣の大きさを 1 cm 未満、1 cm 以上 2 cm

未満、2 cm 以上 3 cm 未満、3 cm 以上 5 cm 未満、5 cm 以上 10 cm 未満、10 cm 以上 20 cm 未満、20 cm 以上の階層に分け、病理報告用紙上数値で記載されているものはその最も長い数値を (例: 12×8×5 cm ならば 10 cm 以上 20 cm 未満に)、また、鶏卵大・小児頭大等の記載については適当と思われる大きさに還元して分類した。

男女別に見た大きさの各階層頻度率は、男性が 3 cm 以上 5 cm 未満で 31.2%、女性が 2 cm 以上 3 cm 未満の大きさに 32.1% と最も率が高く、男性の方がやや大型化する傾向を呈していた。大きさの階層別に平均年齢を出してみると、男性が 5 cm 以上 10 cm 未満で 66.2 歳、女性が 3 cm 以上 5 cm 未満 66.1 歳と最も高く、20 cm 以上の巨大結節では男性が 53.0 歳、女性が 59.5 歳であった (Fig. 5)。

40 歳から 80 歳までを 10 年代ごとの年齢階層に区切り、各大きさの階層の頻度率を見てみると 40 歳以上 60 歳未満と 70 歳以上 80 歳未満の各階層では 3 cm 以上 5 cm 未満の階層の頻度率が最も多い。一方 40 歳未満と 60 歳以上 70 歳未満では 2 cm 以上 3 cm 未満が、80 歳以上では 5 cm 以上

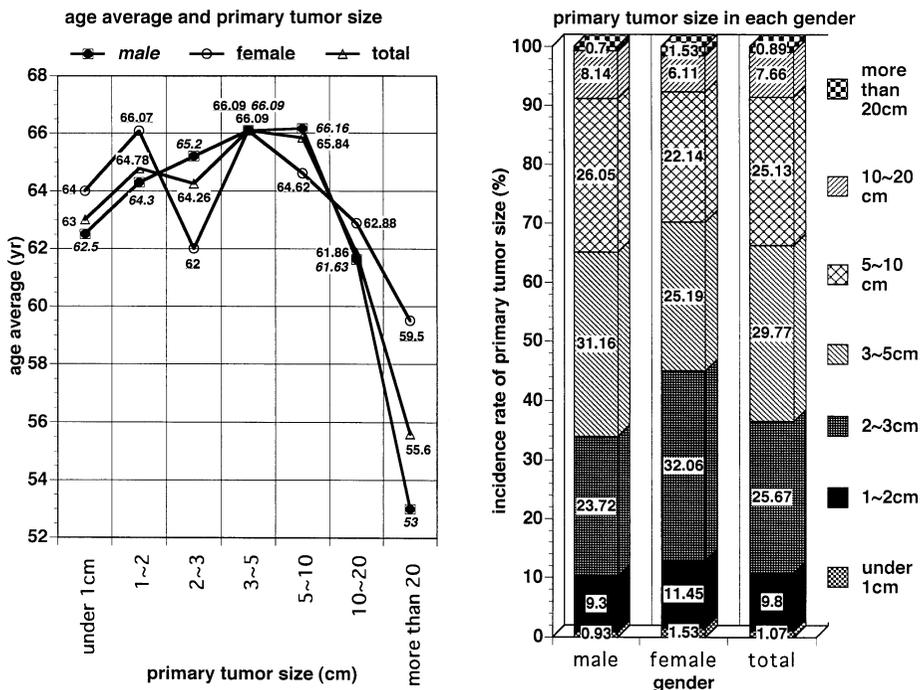


Fig. 5. Primary tumor size of lung cancer in patient's age average and tumor size incidence in gender

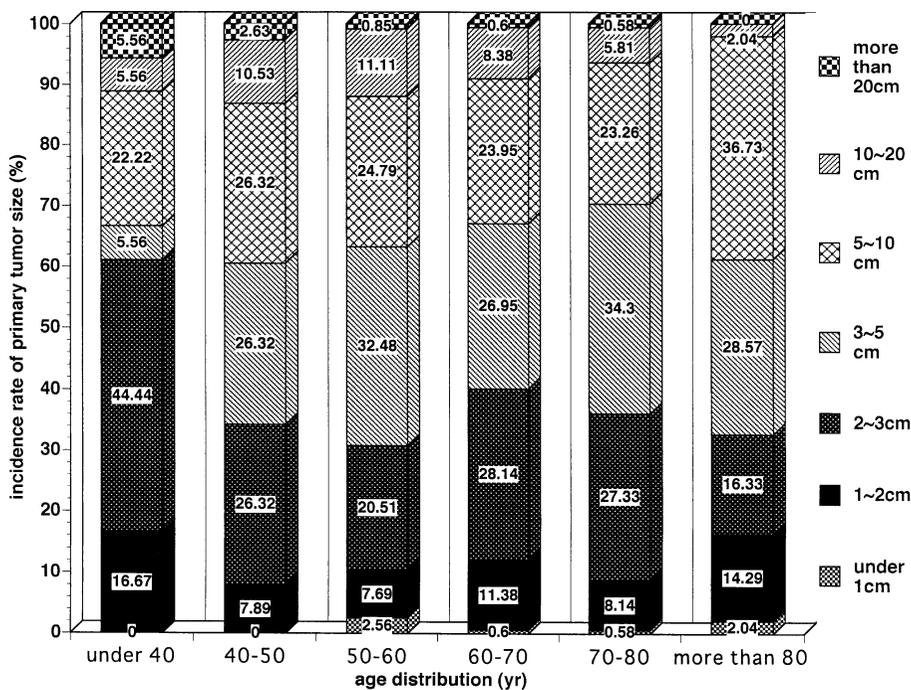


Fig. 6. Primary tumor size of lung cancer in each age group

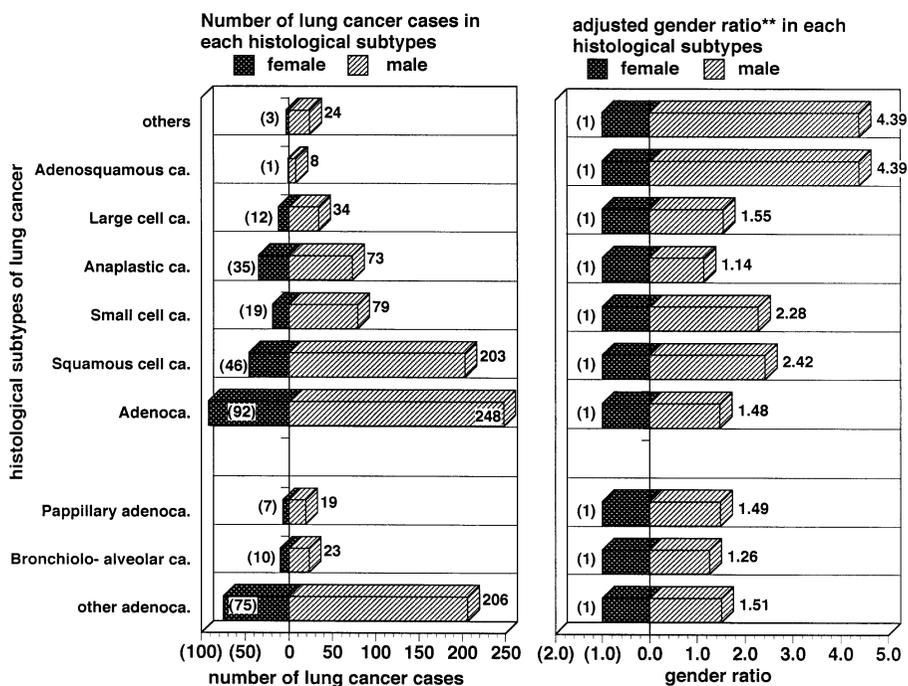


Fig. 7. Number of lung cancer autopsy cases and adjusted gender ratio in each histological subtypes
 **adjusted gender ratio=gender ratio of lung cancer autopsy/gender ratio of total autopsy cases in each histological subtypes

10 cm 未満の階層の頻度率が最多となっている。10 cm 以上を示す大型腫瘍の割合は、年代層の若年化とともに増える傾向を示し、ことに 20 cm 以上の巨大腫瘍については、40 歳未満の若い年代層で最高となっていた (Fig. 6)。

6. 組織型 (Fig. 7-11)

代表的な組織型を腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌、未分化癌・多形癌、腺扁平上皮癌に分け、複数の組織型の記載があるものについてはその各々の組織型に分けて検討した。

男女ともその頻度は腺癌が最も多い (Fig. 7) が、男女別の各組織型頻度率では、女性で腺癌 44.0%、扁平上皮癌 22.0%、小細胞癌 9.1%、男性で腺癌 36.9%、扁平上皮癌 30.2%、小細胞癌 11.8% となっている (Fig. 8)。また、肺癌組織型別の男女比を、先述のように剖検全体の男女比で補正してその比率を算出すると、扁平上皮癌で 2.42、小細胞癌で 2.28 となり、未分化癌の 1.14、腺癌の 1.48 と好対照を成していた。これらから、女性では腺癌の比率がより際立ち、男性では扁平上皮癌、小細胞癌の割合が増してくる状況が示された。

組織型別の平均年齢をみると、腺扁平上皮癌が

男性 70.3 歳、女性 72.0 歳 (男女総合 70.4 歳) と最も高いが、母集団が少ないため確信がしにくい。ついで小細胞癌が男性 67.8 歳、女性 68.6 歳 (男女総合 68.0 歳) と高く、続いて男女とも扁平上皮癌、腺癌の順で若くなって行く。ちなみに、男性では大細胞癌が 61.9 歳、女性では腺癌が 61.4 歳と最も若かった。さらに、腺癌の亜型では乳頭状腺癌が、男性で 59.7 歳、女性で 52.3 歳と若く、小細胞癌と比較すると大きな差が見出され、乳頭状腺癌はより若い年代に発生しやすいことが示唆された (Fig. 8)。

5 年ごとに組織型の頻度率推移を見てみると、女性では 1976 年から 1980 年の間に未分化癌が最も多い頻度となっているが、その他は一貫して腺癌の頻度が最多である。一方男性は 1966 年から 1980 年にかけて、扁平上皮癌が腺癌の頻度を上回っていた時代があった。現在では男性も腺癌が最も多くなっている (Fig. 9, 10)。

各組織型と原発巣の大きさを比較すると、腺癌では 2 cm 以上 3 cm 未満に最も頻度率が高く、小細胞癌、大細胞癌では 5 cm 以上 10 cm 未満の階層に頻度率が最多であった。その他では、3 cm

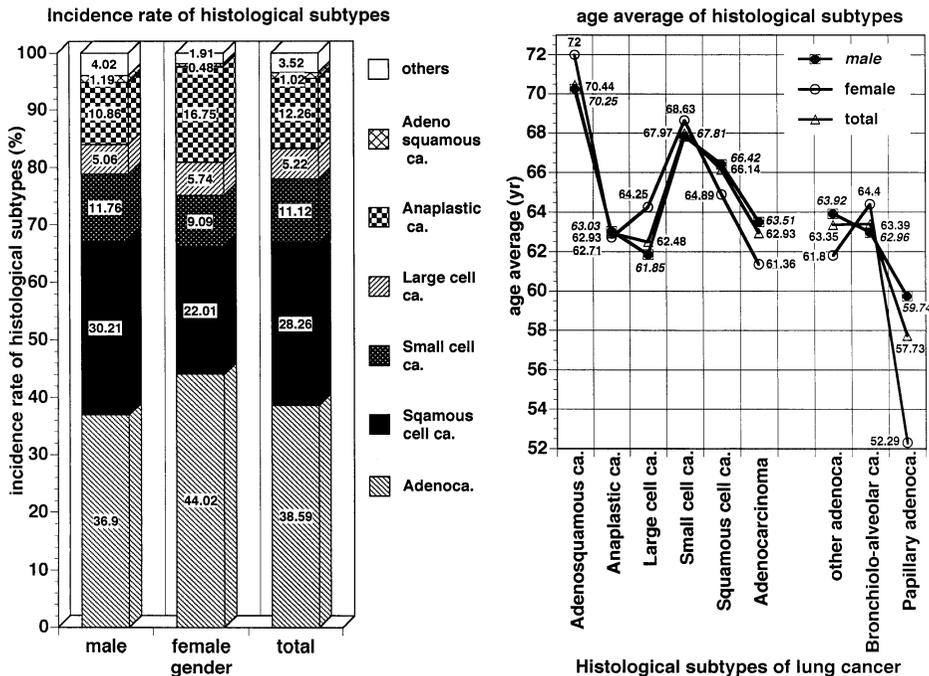


Fig. 8. Incidence rate and patient's age average in each histological subtypes

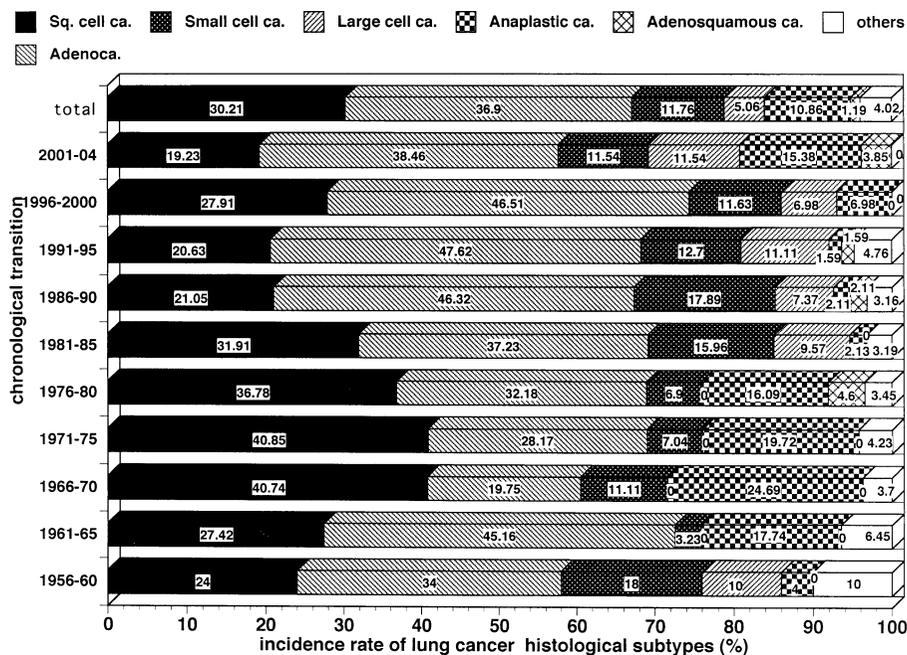


Fig. 9. Chronological transition of incidence rate in each histological subtypes (male)

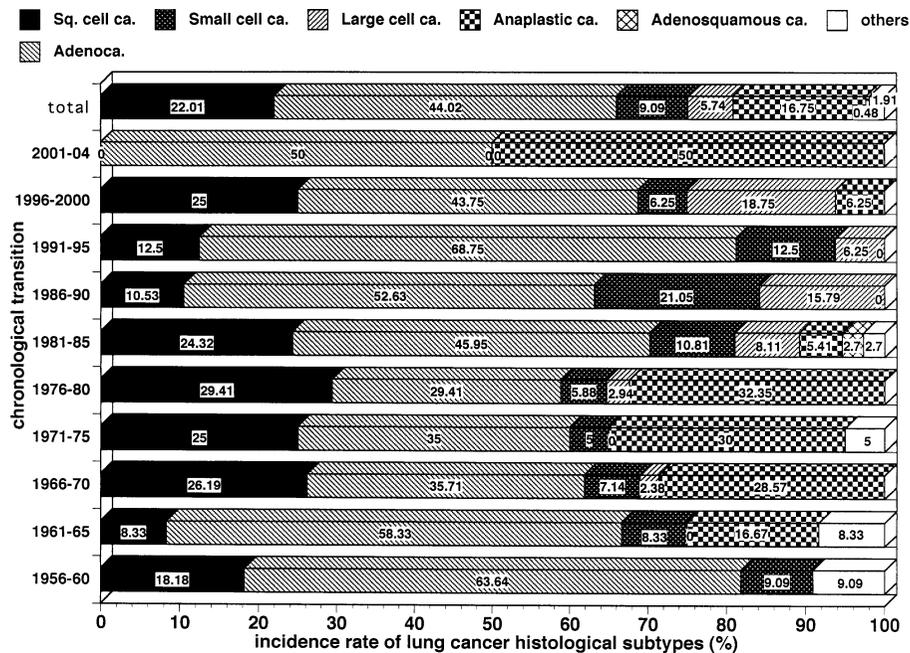


Fig. 10. Chronological transition incidence rate in histological subtypes (female)

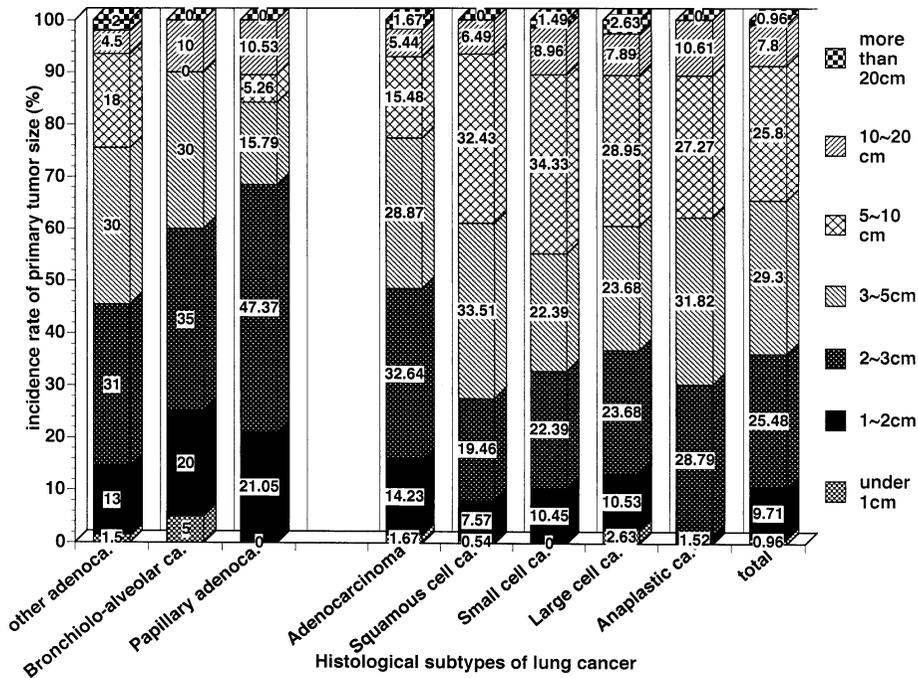


Fig. 11. Incidence rate of Primary tumor size in each histological subtypes

以上 5 cm 未満の階層が多く、小細胞癌、大細胞癌でより大型化しやすい傾向が示唆された (Fig. 11)。

IV. 考 察

既述のごとく本邦では肺癌症例の増加傾向が指摘されている¹⁾²⁾が、今回の検索では肺癌剖検占有率が 1980 年代の前半をピークとして緩やかに減少を示していた。この要因は、肺癌治療の向上、来院肺癌患者数の変化、剖検の減少など様々なものが挙げられる。これらの bias が無いとすれば、あくまでも病理解剖が行われた肺癌症例からの類推であるが、日本での肺癌症例の急激な増加は頭打ちになりつつある可能性も推測された。また、好発年齢の点では、肺癌は他の悪性腫瘍に比し高齢者に発生する疾患群と理解され、近年日本での高齢者層の増加と相関して肺癌症例が増加していると考えられる。しかし、今回の平均年齢の推移からは、女性は男性と異なる動きを示していた。すなわち、女性は若干ながら若年化が見られて、性差が伺われた。

一般に肺癌発生の男女比は、地域によって差は

あるものの、3 から 10 倍の頻度で男性が多いとされている^{2)~6)}。今回の検索では補正男女比が 1.76 : 1.00 となっており、従来のデータに比べ肺癌発生頻度の性差が目立たなくなっていた。肺癌の好発年齢である 60 歳以上 70 歳未満の年代層での男女比は、2.36 : 1.00 と 2 倍以上の頻度で男性に多く、高齢者層での男性に、より肺癌が発生しやすい傾向が見られた。

喫煙者の肺癌発生の相対リスクの高さは、様々な報告で指摘されているが^{2)3)9)11)~13)}、今回の検索でも肺癌症例の飲酒歴に比べ喫煙歴のある症例の頻度が高く、喫煙との関連性の高さがうかがわれる結果といえる。喫煙歴と組織型との関係では、小細胞癌、扁平上皮癌との関連性が他の組織型に比べ強いことが示され、逆に腺癌との関連性は稀薄であった。小細胞癌、扁平上皮癌が中枢型腫瘍の代表型であり、気道中枢側が喫煙の影響をより受けやすいという点が、このような結果につながっていると考えられる。一方で、男性は喫煙、飲酒両嗜好歴のある症例の割合が、女性では両嗜好歴のない症例の割合が、組織型によらず最多となり好対照の結果となった。この点からすると、喫煙

歴と肺癌発生の相対リスクの高さは、女性に関してはやや疑わしい。さらに女性の場合、両嗜好歴のある症例の平均年齢が71.5歳と最も高く、寿命が長くなっている。日本男性の喫煙率は減少に転じているが、女性のことに若年層での喫煙率は横這いか増加が指摘されており⁷⁾⁸⁾、日本における肺癌発生の推移にも、喫煙の影響が指摘されている。しかし、とくに女性の肺癌発生に関しては、男性と異なり、喫煙以外の要因を究明する必要性を感じずる。

原発巣の大きさは、若年発生症例ほど大型化しやすい傾向が見出された。

肺癌組織型では、男女とも腺癌の頻度が最も多く、ことに女性で腺癌の比率がより際立っていた。男性では腺癌が最多ではあるが、扁平上皮癌および小細胞癌の比率が女性に比して高くなっていた。これには、男性の喫煙率が女性に比べ極めて高い結果が得られており(男性84.1%、女性31.4%)、喫煙が影響している可能性が考えられた。文献的にも、喫煙と扁平上皮癌との関連性は、腺癌よりも高いことが指摘されているが、最近では、フィルター付き低タールたばこの普及と腺癌増加の関連性が指摘されている⁸⁾。一般に、欧州では男性で扁平上皮癌の頻度が最も多く、日本、中国と北米では腺癌が最も多いという傾向にあり、国や地域によって差が存在している⁶⁾¹⁰⁾。今回の検索では、男性で1960年代後半から70年代にかけて扁平上皮癌が最も頻度が多い時代が見出された。組織型の年次変化に関しては殊に喫煙率あるいはたばこの普及率との関連が指摘されているが²⁾、日本ではその他食生活や公害、自然環境の変化など様々な要因が加味された複合的な影響の可能性が否定できない。また、時代によって疾患概念や組織垂型の定義が変わることもあり、組織型の検討には慎重な態度が望まれる。

さらに、小細胞癌はより高齢者に発生しやすい一方で、乳頭状腺癌はとりわけ女性の若い年代に発生しやすく、両者の平均年齢の差は約10歳以上に及んでいた。乳頭状腺癌については転移様式の特異性も見出され、その詳細は続く論文でも触れたい。その他、腺扁平上皮癌の平均年齢が突出して高く、単なる腺癌と扁平上皮癌の混在型とは分離されるべき疾患概念である可能性が考えられ

た。いずれにしても、若い女性、非喫煙者、腺癌は一つの線で結ばれるキーワードとして、今後の肺癌研究の上で無視できない重要事項と考えられた。

V. 結 語

東京慈恵会医科大学で行われた肺癌剖検症例を用いて、原発性肺癌の頻度調査を行った。当大学での解析の結果は従来報告と大同小異であったが、(1)肺癌症例増加傾向の衰退、漸減化傾向の可能性、(2)女性肺癌例の若干の若年化傾向、(3)肺癌発生頻度の性差の希薄化、(4)嗜好歴(喫煙、飲酒)での性差、(5)特定の肺癌組織型の好発年齢での特異性、といった点がより際立った傾向として明らかにされた。

文 献

- 1) 厚生統計協会. 国民衛生の動向: 厚生指標. 2004年版. 東京: 厚生統計協会; 2004, p. 48-9.
- 2) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. WHO Classification tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004, p. 12-5.
- 3) 吉見逸郎, 祖父江友孝. 肺癌の疫学: 日本の動向と世界比較. 病理と臨 2003; 21: 464-71.
- 4) 郡 隆之, 佐野孝昭, 小山徹也, 中島 孝. 群馬大学医学部附属病院における肺癌剖検例の検討. 肺癌 2003; 43: 265-71.
- 5) 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.
- 6) Morita T, Sugano H. A statistical analysis of lung cancer registered in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan between 1958 to 1987, with special reference to the characteristics of lung cancer in Japan. Acta Pathol Jpn 1990; 40: 665-75.
- 7) 厚生労働省. 国民栄養調査(成人喫煙率調査). 東京: 厚生労働省; 2004.
- 8) 日本たばこ産業. 全国喫煙者率調査. 東京: 日本たばこ産業; 2004.
- 9) Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1580-6.

- 10) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: IARC Press; 2002.
- 11) Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking: global estimates for 1985. Int J Cancer 1994; 59: 494-504.
- 12) Peto AR. WHO Mortality statistics with UN population estimates, 1950-2000. 2004 www.ctsu.ox.ac.uk.
- 13) 森田豊彦. 肺癌剖検症例による病理組織型, 分化度と喫煙の関係の検討. 呼吸 1995; 14: 420-9.