原　著

術後再発および予後からみた病期 I 期 非小細胞肺癌病期分類の問題点

Assessment of Neoplasm Staging for Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer Using Postoperative Results

矢満田健・椎名隆之・牧内明子・蔵井　誠・近藤竜一
沼波宏樹・高砂敬一郎・町田恵美・羽生田正行・天野　純

要旨：1997 年の肺癌 TNM 分類の改訂により I 期の A, B への細分化が行われた．1982 年から 1999 年に当科で標準手術が施行された病理病期 I 期非小細胞肺癌 390 例の術後再発および予後より，病期 I 期非小細胞肺癌の病期分類の問題点について検討した．今回の改訂で細分された IA および IB 期の 5 年生存率は，それぞれ 81.2%，64.9% また術後再発率は 11.8%，19.5% で病期 IA 期が有意に予後良好であった．組織型別に予後をみると IB 期扁平上皮癌の 5 生率が 53.0% と他に比べ予後不良であった．IA 期について腫瘍径別に予後を検討すると，10mm 以下の 36 例は全例無再発生存中で有意に予後良好であった．IB 期については腫瘍径 31～50 mm と 51mm 以上の 2 群の予後に差を認めなかった．腫瘍径 30mm 以下で胸膜浸潤により IB 期になった 34 例の 5 生率は 81.3% で IA 期肺癌の成績と同等であった．病期分類をあまり複雑化するのも適当ではないが，腫瘍径，組織型等を考慮した一歩進めた病期 I 期の細分化も考慮すべきではないかと思われた．

〔肺癌　41（1）27～31, 2001, JJLC 41 : 27～31, 2001〕

Key words : Non-small cell lung cancer, Neoplasm staging, Stage I, Postoperative recurrence, Prognosis

はじめに

1997 年の肺癌 TNM 分類の改訂により，I 期と II 期の A，B への細分化，T3N0M0 の IIIA 期から IIB 期への変更および pm1 と pm2 の扱いの変更が行われた．近年，小型の肺癌症例が増え，当科においても肺癌手術症例に占める I 期症例の割合が増加している．そこで，今回は病期 I 期症例に的をしぼり，その術後成績より，現在の病期分類の問題点および今後の再検討の可能性について考察した．

I　対象および方法

1982 年から 1999 年に当科で葉切除以上の術式で，かつ ND2a 以上の郭清を施行した非小細胞肺癌は 645 例であった．645 例中，病理病期 I 期症例は 390 例（全体の 60.5%）で，男性 226 例，女性 164 例，年齢は 24～86 歳，平均 65.3 歳であった．I 期の内訳は IA 期が 221 例，IB 期が 169 例であった．生存率は Kaplan-Meier 法で算出し，有意差検定は Generalized Wilcoxon test で行い，$p < 0.05$ を有意とした．なお，本検討は全死因を死亡例として検討した．

信州大学第 2 外科
別刷請求先：矢満田健　国立療養所中信松本病院呼吸器外科
〒399-0021　長野県松本市大字寿豊丘 811
TEL : 0263-58-3121

II　結果

1　新旧 TNM 分類と生存率

Table 1 に旧，新分類の病期別 5 生率を示した．旧分類では病期 I 期は II，IIIA，IIIB および IV 期と比較し，II 期は，IIIA, IIIB および IV 期と比較して有意に予後良好であった．IIIA, IIIB および IV 期の間の 5 生率に有意な差は認めなかった．一方，新分類では IA 期と IB 期の 5 生率に有意差を認めたが，IIA 期と IIB 期の間に有意差は認めなかった．また，IB 期と IIA 期の間，IIIA，IIIB および IV 期の間にも有意な生存率の差は認めなかった．

Table 1. Survival rates of NSCLC patients according to pathologic stage

Old stage Stage Number 5-yr survival	New stage Stage Number 5-yr survival
Ⅰ(390)：74.2%	ⅠA(221)：81.2%
	ⅠB(169)：64.9% ┐ *
Ⅱ (55)：53.9%	ⅡA(20)：57.6% ┤ *
	ⅡB(59)：55.1% ┘ *
ⅢA(138)：25.2% ┐ *	ⅢA(114)：18.7% ┐ *
ⅢB (46)：18.5% ┤ *	ⅢB (46)：18.5% ┤ *
┘ *	┘ *
Ⅳ(16)：16.7%	Ⅳ(16)：16.7%

5-yr survival : 5-year survival rate　* : NS(p≧0.05)

Fig. 1. Kaplan-Meier survival of stage I NSCLC patients

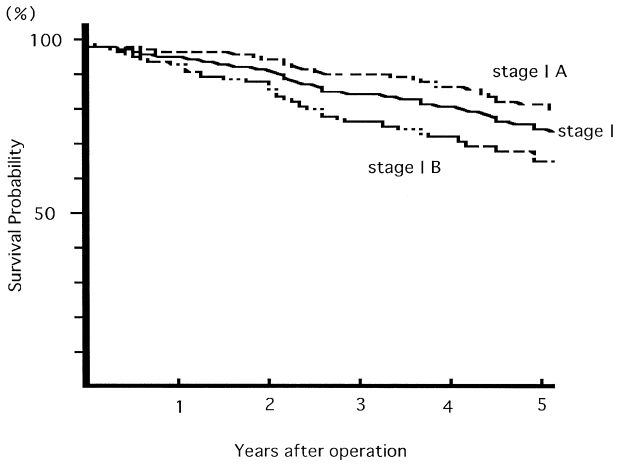


Fig. 2. Kaplan-Meier survival of stage IA and IB NSCLC patients by histologic type

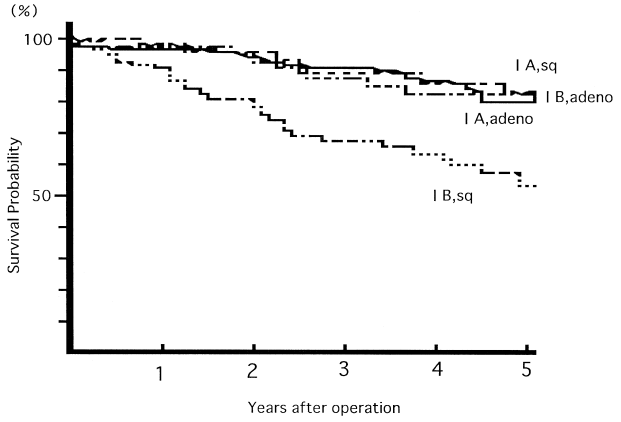


Fig. 3. Kaplan-Meier survival of stage IA NSCLC patients by tumor size

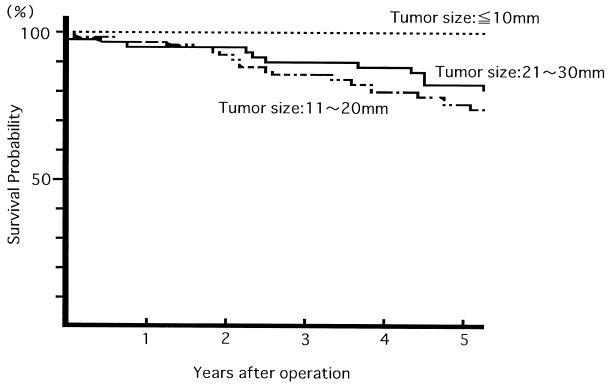
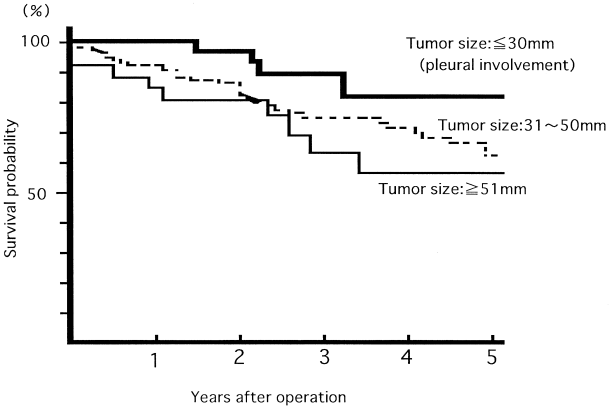


Fig. 4. Kaplan-Meier survival of stage IB NSCLC patients by tumor size



2　病期 I 期症例

（1）病期 IA，IB 期症例の生存率

Fig. 1 に旧分類 I 期症例，新分類 IA 期症例および IB 期症例の術後生存曲線を示した．旧分類 I 期症例の 5 生率は 74.2% であったのに対し，新分類の IA 期症例と IB 期症例の 5 生率は，それぞれ 81.2%，64.9% で IA と IB 期の術後生存率に有意差を認めた（$p<0.01$）．

（2）組織型別生存率

IA 期 221 例の組織型の内訳は腺癌 166 例，扁平上皮癌 51 例および大細胞癌 4 例であった．IB 期 169 例については腺癌 82 例，扁平上皮癌 84 例および大細胞癌 3 例であった．IA 期と IB 期それぞれの病期で，腺癌と扁平上皮癌の組織型別に術後生存率を検討した（Fig. 2）．IA 期腺癌（166 例），IA 期扁平上皮癌（51 例），IB 期腺癌（82 例）の 5 生率はそれぞれ 80.0%，83.1%，82.5% で 3 つの群の間に有意差は認めなかった．これに対し IB 期扁平上皮癌（84 例）の 5 生率は 53.0% で他の 3 群と比較し有意（$p<0.01$）に予後不良であった．

（3）腫瘍径による生存率

IA 期 220 例を最大腫瘍径により 10mm 以下；36 例，11～20mm；102 例および 21～30mm；82 例の 3 群に分け，その生存率を比較すると，5 生率はそれぞれ，100 %, 76.2% および 82.8% で腫瘍径 10mm 以下の症例が他の 2 群と比較し有意（$p<0.05$）に予後良好であった（Fig. 3）．最大腫瘍径 20mm 以下；138 例と 21～30mm；82 例の比較では，5 生率はそれぞれ，81.3%，82.8% で，また，最大腫瘍径が 15mm 以下；76 例と 16～30mm；144 例の比較でも，5 生率はそれぞれ 86.9%，79.3% で，両群間の予後に有意な差は認めなかった．IB 期 169 例中，最大腫瘍径が 31mm 以上は 135 例であった．135 例を腫瘍径が 31～50mm の 108 例と 51mm 以上の 27 例に分け，術後成績を検討した．腫瘍径 31～50mm と 51mm 以上の症例の 5 生率は，それぞれ 62.8%，56.7% であり，両群間の予後に有意差を認めなかった（Fig. 4）．組織型別検討で最大腫瘍径が 31mm 以上の IB 期扁平上皮癌の予後が腺癌と比較し不良であったことより，最大腫瘍径 31mm

以上の 135 例について，さらに組織型別にその予後を比較した（Fig. 5）．腺癌については，腫瘍径 31～50mm の 48 例の 5 生率は 84.1% で，予後良好であった．腫瘍径 51mm 以上の症例は 5 例のみであり，予後の検討はできなかった．扁平上皮癌については，腫瘍径 31～50mm；58 例と 51mm 以上；21 例の 5 生率はそれぞれ 47.7%，56.3 %で両群間に有意差を認めなかった．

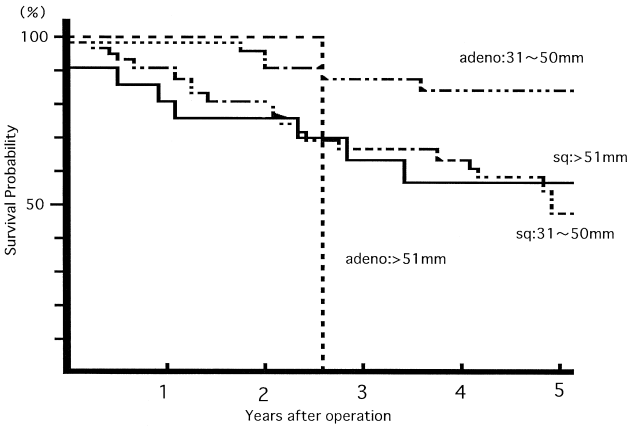
（4）IB 期，臓側胸膜浸潤症例の生存率

病期 IB 期症例の中で，腫瘍径が 30mm 以下であるものの，臓側胸膜浸潤陽性にて IB 期になった 34 例の生存率は 81.3% で IA 期肺癌の 5 年生存率 81.2% と同等であった．腫瘍径が 31mm 以上の 135 例と比較して有意（$p<0.05$）に予後良好であった（Fig. 4）．

（5）術後再発

病期 I 期症例の術後再発率を検討した（Table 2）．IA 期症例の術後再発率は 221 例中 26 例，11.8% であった．IB 期症例は 169 例中 33 例，19.5% に術後再発を認め，IB 期での再発率が高い傾向にあった．両病期について，組織型別（腺癌と扁平上皮癌）に再発率をみると，IB 期の扁平上皮癌の群が他と比較して高い再発率であった．両病期を腫瘍径別にさらに細かく分けて術後の再発率をみると，IA 期症例については腫瘍径 11～20mm では 13.7 %，21～30mm，14.6% に対して，10mm 以下の 36 症例では術後再発症例はなく，予後は良好であった．IB 期では腫瘍径 31～50mm の再発率は 24.1%，51mm 以上，22.2 %で再発率に有意な差は認めなかった．胸膜浸潤陽性にて IB 期となった腫瘍径 30mm 以下の 34 症例については 1 例（2.9%）に再発を認めたのみであり，再発率は低率であった．

Fig. 5. Kaplan-Meier survival of stage IB NSCLC with tumor size＞3cm by tumor size and histologic type



III　考　察

1997 年に改訂された新 TNM 分類[1)2)]の評価を，特に I 期症例にしぼり，教室の手術成績より検討した．近年，検診技術の発達により小型の肺癌が発見され[3)]，病期 I 期の肺癌手術症例は増加しており，当科では I 期症例が全体の 60.5% を占めていた．最近，これら小型肺癌症例の術式選択および予後に関しては大変注目されている[4)5)]．今回改訂された，I 期症例の IA と IB 期への細分化は適当か，また，より小型の肺癌，すなわち早期肺癌と考えられる症例に対する，さらに一歩踏み込んだ細分化の可能性はどうか検討を試みた．

今回の改訂で I 期症例がその T 因子により IA 期と IB 期に分けられた．以前より，T1N0M0 症例と T2N0M0 症例の術後成績に違いがあることは，多くの施設より報告されてきた[6)～9)]．今回，当科における術後成績でも旧 I 期症例 390 例全体の 5 生率が 74.2% であったのに対して，IA 期と IB 期の 5 生率はそれぞれ 81.2%，64.9% で，IA と IB の病期間で有意差を認め，細分化は妥当な改訂と考えられた．

IA 期と IB 期それぞれについて組織型別（腺癌と扁平上皮癌）に，その術後成績をみると，IA 期腺癌，IA 期扁平上皮癌および IB 期腺癌の 3 群では術後再発率は 10% 程度で 5 生率は 80% 強でほぼ同等な結果であった．それに対し，IB 期扁平上皮癌の再発率は高率（25.0%）で，5 生率も 53.0% と他の 3 群と比較して有意に予後不良であった．横内ら[10)]も同様な成績を報告しているが，腫瘍径が 30mm 超える IB 期扁平上皮癌の予後は不良であり，組織型を加味した分類の必要性も示唆された．

検診技術の発達により，近年，非常に小型の末梢型肺癌が発見されるようになり，なかでも腫瘍径が 10mm 以下の肺癌症例が治療対象となる機会が増加してい

Table 2. Postoperative recurrence rate of stage Ⅰ NSCLC patients

Stage : recurrence rate	Histologic type : recurrence rate	Tumor size : recurrence rate
ⅠA : 11.8%(26/221)	adeno : 12.0%(20/166)	≦ 10 mm : 0.0%(0/36)
	sq : 9.8%(5/51)	11 ～ 20 mm : 13.7%(14/102)
		21 ～ 30 mm : 14.6%(12/82)
ⅠB : 19.5%(33/169)	adeno : 13.4%(11/82)	≦ 30 mm : 2.9%(1/34)
	sq : 25.0%(21/84)	31 ～ 50 mm : 24.1%(26/108)
		≧ 51 mm : 22.2%(6/27)

adeno : adenocarcinoma, sq : squamous cell carcinoma

る[11)12)]．そこで，IA 期肺癌症例を腫瘍径によりさらに細分化して術後生存率および術後再発率を比較してみた．今回の検討は IA 期症例を腫瘍径により 3 群にわけ検討した．腫瘍径 11～20mm と 21～30mm の 2 群間では，5 生率および再発率に差は認めなかったが，10mm 以下の 36 例については中間 38 カ月の術後経過で, 再発例, 死亡例ともに認めず，他の 2 群間と比較し，有意に予後良好であった．吉村ら[13)]は腫瘍径 20mm 以下の群が 21～30 mm の群と比較して, また, 杉ら[14)]は腫瘍径が 15mm 以下の群が 16～30mm の群と比較して予後が良好であったと報告しているが，今回の検討では同様な比較検討では 5 年生存率に有意な差は認められなかった．以上の結果より, 腫瘍径 10mm 以下の IA 期肺癌については, いわゆる早期肺癌の意味も含み，将来的には予後良好な群として IA 期から独立させる病期分類も考慮してもいいのではないかと思われた．

IB 期症例についても腫瘍径が 50mm を超える症例の予後は不良であるという報告も認めるが[8)]，今回の検討では, 腫瘍径 31～50mm と 51mm 以上の 2 群間で 5 生率および術後再発率に有意差を認めなかった．また，組織型別にみても，腺癌については腫瘍径 51mm 以上の IB 期症例が 5 例のみで比較はできなかったが，扁平上皮癌については腫瘍径 31～50mm と 51mm 以上の 2 群間で 5 生率に有意な差は認めなかった. それに対して, 臓側胸膜浸潤により IB 期となった腫瘍径 30mm 以下の 34 例の 5 生率は 81.3% と IA 期の 5 生率と同等であり，術後の再発も 1 例（2.9%）に認めたのみであった．胸膜浸潤陽性であっても，腫瘍径が 30mm 以下の症例は IA 群に入れてもよいのではないかと思われた．林ら[15)]は腫瘍径 30mm 以下で胸膜浸潤陽性の IB 期症例の予後は他の IB 期症例と同等であったという逆の結果を報告している．この原因としては, 近年注目されつつある IB 期胸膜浸潤陽性症例中に含まれる胸腔内洗浄細胞診陽性症例の存在が考えられる．胸腔内洗浄細胞診陽性症例の予後は不良であるという報告は多く認められ[13)16)～18)]，胸腔内洗浄細胞診の所見は，病期分類において今後ぜひ独立した因子として取り入れられるべきであると思われる．我々も 1996 年以降開胸時胸腔内洗浄細胞診を行っているが, 今回の対象 IB 期胸膜浸潤陽性症例中の検査施行例で陽性症例がなく，これが，予後が良好であった原因と思われる．

おわりに

1　教室の術後成績より I 期症例の病期分類の問題点につき検討した．

2　今回の改訂で細分された IA および IB 期の 5 生率は，それぞれ 81.2%，64.9% また術後再発率は 11.8%，19.5% で IA 期が有意に予後良好であり，全体では概ね妥当な細分と思われた．

3　IA および IB 期の術後成績を組織型別に検討すると，IB 期腺癌の予後が IA 期と同等であったのに対して（5 生率：82.5%），IB 期扁平上皮癌症例は有意に予後不良（5 生率：53.0%）であった．組織型を考慮せず腫瘍径 3cm で区切る現 T 分類は再考の余地があるのではないかと思われた．

4　IA 期について腫瘍径別に術後成績を検討すると，腫瘍径 10mm 以下の 36 症例は全例無再発生存中で予後良好であり，早期肺癌の意味を含めさらに独立させてもよいのではないかと思われた．

5　腫瘍径 30mm 以下で胸膜浸潤陽性にて IB 期となった 34 症例の 5 生率は 81.3% で IA 期肺癌と同等であった．胸腔内洗浄細胞診の所見を考慮する必要はあると思われるが, 胸膜浸潤のみの症例は IA 期でもよいのではないかと思われた．

文　献

1）Mountain CF : Revisions in the international system for staging lung cancer. CHEST 111 : 1710-1717, 1997.
2）Leong SS, Lima CMR, Sherman CA, et al : The 1997 international staging system for non-small cell lung cancer. CHEST 115 : 242-248, 1999.
3）Sone S, Takashima S, Li F, et al : Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 351 : 1242-1245, 1998.
4）Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al : Small adenocarcinoma of the lung : histological characteristics and prognosis. Cancer 75 : 2844-2852, 1995.
5）坪田紀明：肺癌に対する縮小手術．日外会誌　98 : 31-35, 1995.
6）西村秀紀, 青木孝學, 矢満田健, 他：pT1 N0 M0 非小細胞肺癌の手術成績．日呼外会誌　6 : 432-439, 1992.
7）Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al : Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 82 : 70-76, 1981.
8）Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al : Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 21 : 160-168, 1991.
9）Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al : Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg96 : 440-447, 1988.
10）横内秀起, 児玉　憲, 東山聖彦, 他：肺癌の新 TNM 分類の問題点．胸部外科　53 : 899-904, 2000.
11）矢満田健, 花岡孝臣, 町田恵美, 他：末梢型小型肺癌の手術成績からみた肺癌縮小手術の可能性．胸部外科　51 : 17-21, 1998.
12）村上眞也，渡辺俊一，太田安彦，他：肺野小型肺癌（2cm 以下）の手術成績．第 13 回肺癌学会ワークショップ記録集：82-88, 1999.

13）吉村雅裕, 坪田紀明, 宮本良文, 他：肺癌 TNM 分類（1997 年）の評価と問題点．日呼外会誌　13 : 504-509, 1999.
14）杉　和郎, 金田好和, 宮下　洋, 他：画像上腫瘍径 15mm 以下，c-N0 肺癌に対する外科治療，日呼外会誌　14 : 3-8, 2000.
15）林　康史, 冨山　泉, 石井治彦, 他：手術成績からみた肺癌新病期分類の妥当性と問題点. 胸部外科　53 : 919-925, 2000.
16）石和直樹, 前原孝光, 中山治彦, 他：原発性肺癌治癒切除例における開胸時胸腔内洗浄細胞診の検討．日呼外会誌 14 : 9-15, 2000.
17）Kondo H, Asamura H, Suemasu K, et al : Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thracotomy in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 106 : 1092-1097, 1993.
18）Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al : Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma. Ann Surg 229 : 579-584, 1999.

（原稿受付　2000 年 9 月 22 日/採択　2000 年 12 月 6 日）

Assessment of Neoplasm Staging for Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer Using Postoperative Results

Takeshi Yamanda, Takayuki Shiina, Akiko Makiuchi, Makoto Kurai, Ryouichi Kondo, Hiroki Numanami, Keiichiro Takasuna, Emi Machida, Masayuki Haniuda and Jun Amano

Second Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

Objective : To evaluate the neoplasm staging for pathologic stage I non-small cell lung cancer, we investigated the postoperative results in these patients.

Study Design : Three hundred and ninety consecutive stage I non-small cell lung cancer patients who underwent standard resections with hilar and mediastinal lymphadenectomy in our department from 1982 to 1999 were evaluated.

Results : The 5-year survival and postoperative recurrence rate in patients with stage IA（81.2%, 11.8%）were better than those with stage IB（64.9%, 19.5%）. In regard to the histologic types, the outcome of patients with stage IB squamous cell carcinoma was unfavorable compared with those with stage IA adenocarcinoma, stage IA squamous cell carcinoma and stage IB adenocarcinoma. The survival rate for patients with tumors sized 10 mm or less was significantly better than that for other patients with stage IA disease whose tumors measured 11 to 30 mm. For patients with stage IB, there were no significant differences between the 5-year survival rate and recurrence rate for patients with tumors sized more than 5 cm and those with tumors measuring 3 to 5 cm. The postoperative results of patients with stage IB due to only visceral pleural invasion（tumors measuring 30 mm or less）were significantly better than those of other patients with stage IB, and were similar to those of patients with stage IA.

Conclusion : The division of stage I into IA and IB was considered an appropriate revision on the whole. However, this new classification may not be entirely satisfactory in regard to the tumor size, histologic types and visceral pleural invasion.

〔JJLC 41 : 27～31, 2001〕