

原発性肺癌における縦隔鏡の適応と治療方針

Indications of Video-assisted Mediastinoscopy for the Comprehensive Management of Primary Lung Cancer

木村秀樹・岩井直路・柿澤公孝・安藤総一郎・千代雅子

要旨：原発腫瘍径，CTでの縦隔リンパ節腫大の有無，初診時の腫瘍マーカーを参考にして縦隔鏡（Video-assisted Mediastinoscopy：VAM）の適応基準を作り，これに則ったVAMを施行することにより，肺癌の治療方針決定に寄与し得るかを検討した．対象は当科に入院し治療を受けた原発性肺癌217例のうち75歳以下，病期ⅢA期までの総合的治療プログラムに適応した111例である．このうちVAMの適応になった症例が66例，ならなかった症例は45例で，前者はVAMを行い，45例が陰性でそのうち43例に手術が行われ，21例の陽性例は化学療法2クール後，効果判定により9例が手術，残り12例には放射線照射を行った．VAM非適応の後者はそのまま手術を行った．VAM陰性の43切除例のうち3例にN2が認められたが，1例は左肺癌の#5ボタローリンパ節転移でありその他2例はfalse negativeの誤診例であった．VAM非施行例で切除になった45例のうち2例がN2であったがいずれも右上葉肺癌の#3リンパ節転移であった．縦隔鏡の適応基準を設けることで肺癌の治療方針決定に寄与し得ると考える．

〔肺癌 41(1): 59-63, 2001, JJC 41: 59-63, 2001〕

Key words : Lung cancer, N2 disease, Mediastinoscopy, Surgery

はじめに

肺癌の治療成績は改善傾向にあるが，これらはCT検診などによる早期発見，早期治療に負うところが多く，縦隔リンパ節にまで転移の及んだN2症例においては完全切除が行われたとしても5年生存率は20～30%台で満足できる水準には達していない^{1)~3)}．ただ，N2肺癌の中でも縦隔鏡陰性の症例や転移レベルが限られたものに関しては長期生存例も認められており，症例を限れば手術適応もあると考える⁴⁾⁵⁾．われわれは，ビデオ縦隔鏡検査（Video Assisted Mediastinoscopy：VAM）の適応基準を作り，これに基づく肺癌の治療方針決定を行い，N2肺癌に対する治療戦略を行っている．

方 法

対象は75歳以下の原発性肺癌で臨床病期ⅢA期以下，PS0-1で手術に耐え得る十分な臓器機能を有するもので，Informed Consentが得られ，他に活動性の重複癌を持たない症例とした（Table 1）．肺癌の病期，切除の定義などは肺癌取り扱い規約95年改定第4版を用いた．臨床病期の決定には，胸部レントゲン，胸部CT，気管支鏡，骨スキャン（Tc），腫瘍スキャン（Ga，Tl），腹部超音波検査，脳MRIを行い，遠隔転移の疑われるものは除外した．VAMの適応基準はTable 2に示すごとくで1）

Table 1. Eligibility criteria for the study of comprehensive treatment of lung cancer

- | |
|-----------------------------------|
| 1) Disease : Primary lung cancer. |
| 2) Age : 75 |
| 3) Stage : IIIA |
| 4) Performance status : 0-1 |
| 5) Completely resectable |
| 6) Informed consent |
| 7) Without other cancer |

腫瘍径では腺癌は2cm以上，その他は3cm以上で，小細胞癌はすべての症例でVAMを行うこととし，2）CTで短径1cm以上の縦隔リンパ節腫大が認められるか，3）初診時の腫瘍マーカー（CEA，AFP，CA19-9，CA-125，NSE，Pro-GRP，CYFRA，SCCのうちいずれか）1項目以上が陽性の場合もVAMを行った．上記1），2），3），のいずれにもあてはまらない症例はVAMを施行せず，そのまま手術をおこなった．VAMの方法は，ビデオ縦隔鏡システム（KARL STORZ：縦隔洞鏡管K10970BR，テレスコープK8575AJ）を用い，頸部横切開2cmより気管に沿ってカメラを入れ，上縦隔より順次リンパ節のサンプリングをし，迅速組織診断を行った．陽性リンパ節が確認された時点でそれ以上のサンプリングは行わず検査終了とし，確認されない場合は到達できるすべてのリンパ節を廓清して終了とした．VAMを行った症例のうち陰性例は外科治療を，陽性例（N2，N3）は化学療法（パクリタ

Table 2. Indications for video-assisted mediastinoscopy(VAM)

1) Tumor size	
Adenocarcinoma	2cm
Squamous cell carcinoma,	3cm
Large cell carcinoma and others	3cm
Small cell carcinoma	all cases
2) CT scan : mediastinal lymph node enlargement more than 1cm in short axis length	
3) Tumor markers	
Carcinoembryonic antigen(CEA)	> 5.0ng/ml,
α -fetoprotein(AFP)	> 10ng/ml,
carbohydrate carcinoma antigen(CA)19-9 :	> 37U/ml,
squamous cell carcinoma antigen(SCC)	> 1.5ng/ml,
neuron-specific enolase(NSE)	> 10ng/ml,
carbohydrate carcinoma antigens(CA)125	> 35U/ml,
cytokeratin fragment 19(CYFRA)	> 3.5ng/ml,
More than one of the above tumor markers exceeding the normal range.	
4) When more than one of the above conditions are satisfied, VAM is indicated.	

Table 3. Criteria for the surgical treatment of video-assisted mediastinoscopy(VAM) N2 cases

1) Ipsilateral metastases where the involved nodes are discrete.
2) Not adhesion to the trachea, subcarinal airway, or great vessels
3) The proximal end of the resected lymph nodes is Negative.
4) Effect of induction chemotherapy : Complete response(CR)or partial response(PR) No change(NC)but the value of tumor markers goes down
5) Macroscopic metastasis is negative but microscopic metastasis is disclosed by a pathological examination.
When all of conditions item 1) to 4) or 1), 2) 3) and 5) are satisfied, surgery is indicated.

キセル, カルボプラチン)を2クール行った。VAMは原則として手術と同日に行い転移の疑いが強い場合にはVAMのみの予定とした。またVAMのみで転移のなかった場合には翌週切除術を行った。縦隔鏡陽性N2症例のうち手術適応の基準に基づき適応例には胸骨縦切開によるR3縦隔廓清を伴った原発巣の切除を行った。VAM陽性例における手術適応基準は1)リンパ節が癒合していない, 2)リンパ節が気管や大血管(SVC, 大動脈 etc)に浸潤していない3)VAMによる廓清の最上部には転移が及んでいない4)Induction ChemotherapyでPR以上かNCでもstable diseaseで腫瘍マーカーの改善の認められるものまたは5)肉眼的には転移の認められないmicrometastasis症例とした(Fig. 1)。

結 果

症例の内訳: 1998年10月より2000年4月までの間に当科に入院した初発肺癌は217例でこのうち肺癌治療のプロトコール適応基準に則した症例は111例, 年令や病期などで基準外となった症例は106例であった。対象症例のうちVAMの適応になったのは66例, ならなかったのは45例で, 後者にはすべて手術が行われ41例に治癒切除, 4例に非治癒切除(PM2例, 播種1例, 試験開胸1例)が行われた。VAM適応の66例のうち転移の認められたものが21例, 認められなかったのが45例で後者のうち43例に切除が行われた。VAM陽性21例に化学療法が行われ, そのうち適応基準に則ってR3廓清を含む切除が行われたのが9例, 残りの12例には化療後放射線療法が行われた(Fig. 2)

VAMの適応基準とならなかった45症例のうち2例にN2症例が認められた。

症例1: 74歳女性, 右上葉S2原発腺癌で腫瘍径は14×14×10mm, 手術所見では右#12と#3に転移が認められた。病理病期はpT1N2M0 stage IIIA (Fig. 3)。

症例2: 66歳の女性で右上葉S3原発の腺癌で腫瘍径は15×10×13mm。手術では右#4と#3に転移を認めた。病理病期pT1N2M0 stage IIIA (Fig. 4)

またVAM施行66例のうち45例に転移を認めず43例に手術施行したがこのうち3例にN2が認められた。

症例3: 61歳の女性右下葉原発の腺癌, 腫瘍径42×36×34mm, 腫瘍マーカーではCEAが9.0ng/mlと若干の上昇を認めた。VAMでは陰性で手術切除を行ったが, 実際には#3, #3a, #7, #11 対側#10に広範なリンパ節転移を認め病理病期はT2N3M0 stage IIIBの非治癒切除に終わった。VAM陰性の原因は技術的未熟によるfalse negativeと考えられる。

Fig. 1. Protocol for the comprehensive study of primary lung cancer.

VAM : video-assisted mediastinoscopy, Chemo. : Chemotherapy, Rad. : Radiation therapy, PR : Partial response, NC : No change, PD : Progressive disease

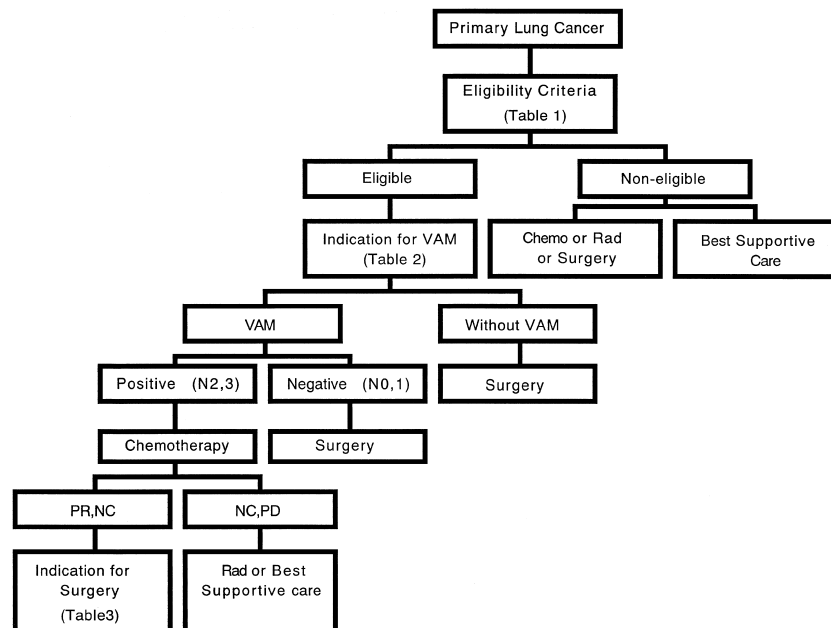
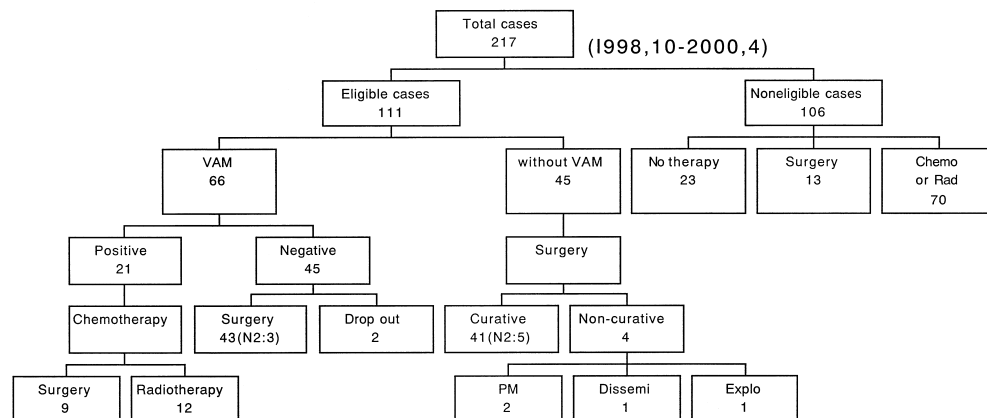


Fig. 2. Comprehensive study of primary lung cancer (number of cases)

VAM : video-assisted mediastinoscopy, Chemo. : Chemotherapy, Rad. : Radiation therapy, PM : Pulmonary metastasis, Dissemi. : Dissemination, Explo. : Exploratory thoracotomy



症例 4 : 49 歳女性左上葉原発性腺癌で腫瘍径は 35 × 35 × 22mm , # 5 に転移が認められた .VAM 陰性の原因は # 5 転移で VAM の廓清範囲外であったためによる .

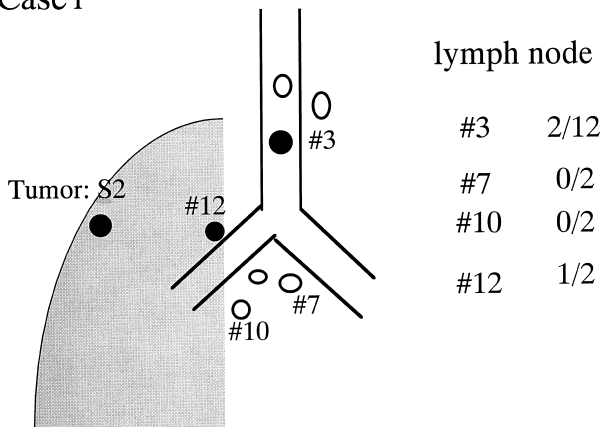
症例 5 : 62 歳男性右上葉原発性腺癌 , 腫瘍径 41 × 27 × 25mm , 腫瘍マーカー陰性 , CT 陰性であったが PM の可能性を術前に指摘されていた .VAM 陰性であったが # 3 リンパ節に 1/2 の転移と PM を認めた . 病理病期 T 4N2M1stage IV で VAM の廓清が不十分であったと考えられる .

考 察

肺癌の診断治療に関して N2 の診断は重要な意義を持っているがすべての症例に縦隔鏡を施行することは不可能である .われわれは縦隔リンパ節転移の指標として , 腫瘍径 , 腫瘍マーカー , CT による画像診断^{6,7)}を取り入れて縦隔鏡の適応基準を設けた . Suzuki ら⁸⁾は縦隔リンパ節転移の指標として腺癌 , CEA 高値 , 腫瘍径 2cm 以上の 3 項目をあげ , これらが合わさった場合 , 転移の確率が高まると報告している .379 例の clinical N0-1 症例の中で 3 項目陽性の場合には 43% が , 腺癌で CEA 陽性の場合には 34.7% が N2 であったとしている .われわれの検討⁹⁾でも

Fig. 3. Case 1. A case with N2 lymph node metastasis who did not receive video-assisted mediastinoscopy (VAM). A 74-year-old woman had a right upper lobe adenocarcinoma. Tumor size was 14 × 14 × 10 mm and all tumor markers were within the normal range and no lymph adenopathy was noted by CT scan. However surgical dissection of mediastinal lymph nodes revealed pretracheal (# 3) lymph node metastasis. : Lymph node with metastasis, : Lymph node without metastasis.

Case 1



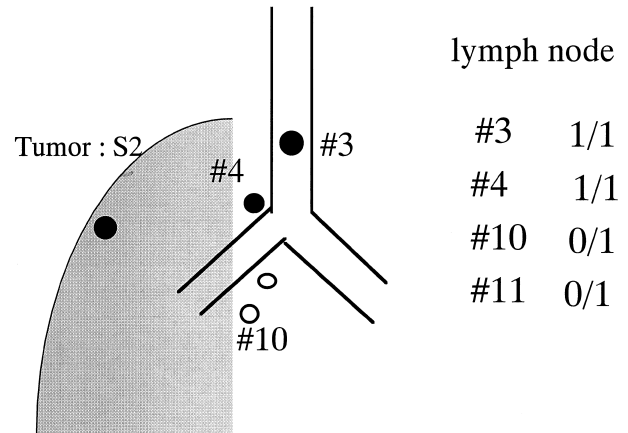
腫瘍マーカーの陽性率（7項目のマーカーのうちの陽性項目数）と病期とは密接に関係し、とくに腺癌ではCEA, CA125, CYFRA等が高値の場合は病期が進んでいることがわかってきた。よってCT上、縦隔にリンパ節転移が疑われなくとも腫瘍径が大きかったり腫瘍マーカーが陽性である場合にはN2の可能性もあるとして縦隔鏡を施行した。

腫瘍径,CT,腫瘍マーカーの3項目が陰性でVAMを施行しなかった45症例のうち2例(4.4%)でN2が認められたが、いずれも右上葉原発の腺癌で#3転移があった。今後どのような経過を辿るか十分な観察が必要である。また,VAM施行66例のうち45例で転移なしとして手術施行したもののうち3例がN2以上であった。このうち1例は#5のみ転移陽性でVAMの到達範囲外であり、残り2例は技術的未熟によるfalse negativeであった。技術的に改善されれば後者は解決できると考える。

N2症例は手術の適応がないとする報告もあるがPearsonは¹⁰⁾少数例ではあるがN2でも手術により恩恵を受ける症例があるとしている。縦隔鏡陰性で切除を受けた症例のうち、N2と判明した62症例では5年生存率が24%で、縦隔鏡陽性切除例の9%を大きく上回りN2症例でも症例によっては良好な予後が期待できるとして

Fig. 4. Case 2. A case with N2 lymph node metastasis who did not receive video-assisted mediastinoscopy (VAM). A 66-year-old woman had a right upper lobe adenocarcinoma. Tumor size was 15 × 10 × 13 mm. and all the tumor markers were within the normal range and no lymph adenopathy was noted by CT scan. However surgical dissection of mediastinal lymph nodes revealed pretracheal (# 3), tracheobronchial (# 4) lymph node metastases. : Lymph node with metastasis, : Lymph node without metastasis.

Case 2



いる⁴⁾。Martiniら²⁾は完全切除ができたN2症例の5年生存率は29%と報告しており、Mountainら¹¹⁾の報告ではT2N2の扁平上皮癌症例で46%、腺癌、大細胞癌で24%の5年生存率を報告している。

縦隔鏡陽性例における手術適応に関しては議論の多いところであるが、Pearsonは¹⁰⁾N2症例のうちで長期生存が期待できる条件として1)非小細胞肺癌、2)片側転移で転移リンパ節は気管や血管に癒合しておらず脂肪組織に囲まれているもの、3)完全切除が可能でしかも最も中枢のリンパ節(廓清の最上部)には転移が及んでいないものとしている。われわれはこれらの条件に加えてInduction ChemotherapyでPR以上かNCでもstable diseaseで腫瘍マーカーの改善の認められるもの、肉眼的には転移の認められないmicrometastasis症例とした。

縦隔鏡の適応基準を設けることで、適確な手術適応の設定が可能になり、さらに縦隔鏡陽性例の手術適応基準を作ることでN2症例のうちでも手術に適した症例の選択が行なえると考えられる。

謝辞：本研究の一部は喫煙科学研究財団の補助による。

文 献

- 1) Figlin RA, Piantodosi S : A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 106 : 310S-312S, 1994.
- 2) Martini N, Flehinger BJ : The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 67 : 1037-49, 1987.
- 3) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al : Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 51 : 253-61, 1991.
- 4) Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, et al : Significance of superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83 : 1-11, 1982.
- 5) Luke WP, Todd TRJ, Cooper JD, et al : Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 53-6, 1986.
- 6) Daly BD, Mueller ID, Faling LJ, et al : N2 lung cancer : Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 : 904-11, 1993.
- 7) Daly BD, Faling LJ, Bite G, et al : Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94 : 664-72, 1987.
- 8) Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al : Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 : 593-8, 1999.
- 9) 安藤総一郎, 野本靖史, 横井左奈, 他 : 当院における肺癌症例の腫瘍マーカーの陽性率と病期に関する検討. *肺癌* 39 : 610, 1999.
- 10) Pearson FG. Current status of surgical resection for lung cancer. *Chest* 106 : 337S-339S, 1994.
- 11) Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, et al : Lung cancer classification : the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol* 35 : 147-56, 1987.

(原稿受付 2000 年 8 月 16 日/採択 2001 年 1 月 9 日)

Indications of Video-assisted Mediastinoscopy for the Comprehensive Management of Primary Lung Cancer

Hideki Kimura, Naomichi Iwai, Kimitaka Kakizawa, Sohichiro Ando, and Masako Chiyo**

Division of Thoracic Diseases, Chiba Cancer Center

*Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine Chiba Univ.

Objective : To make standard criteria for the indications of mediastinoscopy in the comprehensive management of primary lung cancer.

Methods : Out of 217 primary lung cancer patients, 111 cases were selected for the study of comprehensive management of lung cancer. The indications for video-assisted mediastinoscopy (VAM) was decided by tumor size, tumor markers (CEA, CYFRA etc.) and chest CT.

Results : Out of 111 cases, VAM was indicated in 66 cases and 45 other cases underwent surgical resection without VAM. Among cases that had VAM, 45 were negative and 21 were positive for mediastinal metastasis. Out of the 45 negative cases, 43 cases underwent surgical resection and 21 positive cases (VAM N2) received 2 courses of anti-cancer chemotherapy. After chemo-therapy, 9 cases with PR or NC were selected for surgery with R3 dissection by median sternotomy under the criteria for the surgical treatment of N2 cases with VAM. The rest of the VAM N2 cases received radiation after chemotherapy. Out of the 43 surgically treated VAM negative cases, three cases were N2 : one case had #5 metastasis to Botallo 's lymph node and two cases were false negative due to insufficient lymph node dissection by VAM. Among 45 cases that had surgery without VAM, 2 cases were N2 with solitary #3 metastasis in right upper lobe lung cancer.

Conclusion : By making criteria for the indications of mediastinoscopy, we can avoid unnecessary examinations, select suitable patients for surgical treatment and adopt optimal treatments for lung cancer patients.

[JJLC 41 : 59 ~ 63, 2001]