

非小細胞肺癌における葉間 p3 症例の検討

鈴木弘行¹・塩 豊¹・大杉 純¹・樋口光徳¹・
藤生浩一¹・菅野隆三¹・大石明雄²・後藤満一¹

要旨 **目的** .現在の肺癌取扱い規約における胸膜浸潤の分類では,葉間 p3 を除く p3 は T3 と規定されるのに対し,葉間 p3 は T2 と規定されている.本研究ではこれら胸膜浸潤に対する現分類の妥当性を明らかにすることを目的とした.**方法** .1988年から1997年の間に当教室にて手術を施行した原発性非小細胞肺癌319例中40例のp3症例を対象とした.全p3症例を葉間p3(Int.群)15例と他のp3症例(Non-int.群)25例に分け臨床病理学的因子および生存率,再発形式を検討した.**結果** .臨床病理学的因子の検討では群間に有意差を認めなかった.生存率の検討では,p3症例全症例における予後因子として抽出されたのはリンパ節郭清度のみであった.Int.群の5年生存率は44.4%,Non-int.群では19.4%であり,Int.群で予後良好である傾向を示したが統計学的有意差は認められなかった($p = 0.3990$).再発例の検討ではInt.群で6例(40%),Non-int.群で11例(44%)の再発を認めた.内訳では遠隔転移がInt.群で6例中5例(83.3%),Non-int.群で11例中9例(81.8%)といずれも高い割合を示したが群間に有意差を認めなかった.**結論** .本検討からは葉間p3例が他のp3例に比し予後が良好であるという結果は得られなかった.症例数を増やしさらに検討を要するものと考えられた.(肺癌.2002;42:163-167)

索引用語 非小細胞肺癌,胸膜浸潤,葉間胸膜浸潤

Clinical Study for Adjacent Lobe Invasion Beyond the Interlobar Pleura in Non-small-cell Lung Cancer

Hiroyuki Suzuki¹; Yutaka Shio¹; Jun Ohsugi¹; Mitsunori Higuchi¹;
Koichi Fujii¹; Ryuzo Kanno¹; Akio Ohishi²; Mitsukazu Gotoh¹

ABSTRACT **Objective.** Pleural invasion by tumor is an important prognostic factor in patients with non-small-cell lung cancer. Most p3 patients are considered T3, but adjacent lobe invasion beyond the interlobar pleura is categorized as T2. However, the outcome of patients with adjacent lobe invasion beyond the interlobar pleura is controversial. **Methods.** To investigate the prognosis of p3 patients including those with adjacent lobe invasion beyond the interlobar pleura, 40 patients who underwent pulmonary resection between 1988 and 1998 were reviewed. The subjects included 15 with adjacent lobe invasion beyond the interlobar pleura (Int. group), and 25 with invasion to other organs or tissue (Non-int. group). **Results.** The 5-year survival rate of the Int. group and the Non-int. group was 44.4% and 19.4%, respectively. There was no significant difference between the two groups. **Conclusion.** At this moment, the patients with adjacent lobe invasion beyond the interlobar pleura are not considered T2. Further studies of more cases are needed to obtain a statistically significant difference between Int. and Non-int. groups. (*JJLC*. 2002;42:163-167)

KEY WORDS Non-small-cell lung cancer, Pleural invasion, Interlobar pleural invasion

¹ 福島県立医科大学医学部第一外科; ² 福島赤十字病院外科.
別刷請求先: 鈴木弘行, 福島県立医科大学医学部第一外科, 〒
960-1295 福島県福島市光が丘1番地 (e-mail:hiro@fmu.ac.jp).

¹Department of Surgery 1, Fukushima Medical University,
School of Medicine, Japan; and ²Department of Surgery,
Fukushima Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Hiroyuki Suzuki, Fukushima Medical University,
School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima-shi, Fukushima
960-1295, Japan (e-mail:hiro@fmu.ac.jp)

Received October 24, 2001; accepted February 18, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

非小細胞肺癌における胸膜浸潤すなわち P(p) 因子は T(t) 因子に反映され、予後に密接に関連する^{1,2} P(p) 因子は各臨床病理学的因子のなかでも局所の進展の程度を示す因子として重要である。そのうち周囲臓器への浸潤を認める P(p)3 症例は従来から一括して T3 に分類されていたが、最近、浸潤臓器によって生存率に異なる成績が示されるようになった³⁻⁵ 特に葉間胸膜を超え他葉へ浸潤する、いわゆる葉間 P(p)3 については T(t)2 に分類することとされている (Figure 1)。しかし実際には葉間 P(p)3 の予後について検討を行った報告は意外に少なく、また報告によって異なる成績が示され、従来どおり T3 とすべきとの報告もみられる⁶ などコンセンサスが得られていない。そこで今回我々は P(p) 症例の背景因子とその予後の検討から葉間 P(p)3 を T(t)2 とする現分類の妥当性について検討を行った。

対象と方法

1988 年 1 月から 1997 年 12 月までの 10 年間に教室にて切除施行した非小細胞肺癌 319 例のうちの p3 症例 40 例を対象とした。対象症例の年齢は 34 ~ 78 歳 63.0 ± 8.4

歳), 男性 34 例, 女性 6 例であった。腫瘍径は平均で 4.8 ± 2.1 cm。組織型は腺癌 8 例 (20%), 扁平上皮癌 23 例 (57.5%), 大細胞癌 5 例 (12.5%), 腺扁平上皮癌 4 例 (10%) であった。リンパ節転移は 22 例 (55%) に認めた。

40 例を葉間 p3 例 (Int. 群) 15 例とそれ以外の p3 例 (Non-int. 群) 25 例とに分類し臨床病理学的因子に加え予後、再発形式を比較検討した。なお Non-int. 群の内訳は縦隔浸潤が 14 例, 胸壁浸潤が 10 例, 横隔膜浸潤が 1 例であった。

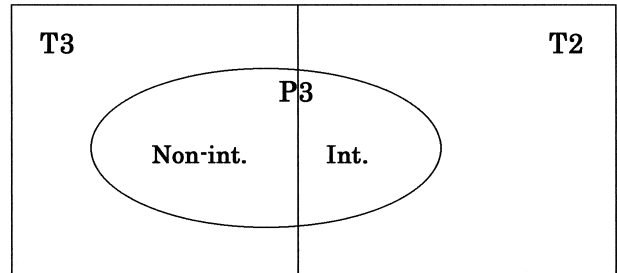


Figure 1. Relationship of T factor and P factor. Non-int. indicates p3 cases except for interlobar p3 cases; Int., interlobar p3 cases.

Table 1. Patient characteristics

	Int. group*	Non-int. group†	p value
Age(mean ± SD)years	61.7 ± 10.2	63.7 ± 7.2	N.S.
Gender(male: female)	13 : 2	21 : 4	N.S.
Histological type			
Adenocarcinoma	4	4	
Squamous cell carcinoma	8	15	
Large cell carcinoma	1	4	
Adenosquamous cell carcinoma	2	2	N.S.
Tumor size(mean ± SD)cm	4.6 ± 2.9	4.8 ± 1.5	N.S.
Nodal status			
negative	4	14	
positive	11	11	
N1	4	4	
N2	4	7	
N3	3	0	N.S.
Blood vessel invasion			
negative	3	1	
positive	8	14	
lymphatic vessel invasion			
negative	4	2	
positive	6	14	N.S.
Nodal dissection			
ND0-1	1	6	
ND2-3	14	19	N.S.

* Interlobar p3 cases.

† All p3 cases except for interlobar p3 cases.

N.S. indicates not significant.

なお病理組織分類および臨床病期分類については1999年に改訂された肺癌取扱い規約⁷に準じた。2群間の比較には χ^2 検定もしくはstudent *t* testを用い、生存分析はKaplan-Meier法を用いた。有意差検定にはlog rank testを用いた。多変量解析はCoxの比例ハザードモデルを用い、ステップワイズ法も併用した。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 臨床病理学的因子の検討

Table 1に臨床病理学的因子の内訳を示す。年齢、性別、組織型、腫瘍径には群間に違いを認めなかった。リンパ節転移についてもInt.群で転移陽性例が多い傾向を示すものの群間に有意差は認められなかった($p = 0.1166$)。

Table 2. Operative procedure

	Int. group(%)	Non-int. group(%)
Lobectomy	6(40)	14(56)
Bilobectomy	2(13.3)	2(8)
Pneumonectomy	7(46.7)	9(36)

No significant difference between the 2 groups were noted.

2. 術式の検討

Table 2に群別の手術術式の内訳を示す。Int.群における肺葉切除はすべて隣接他葉の合併切除(5例に部分切除、1例はS⁶区域切除を付加している)を含んでいる。またNon-int.群の術式では肺葉切除中3例の、または肺摘除中1例の気管支形成術を含んでいる。術式にも群間には差を認めなかった。

3. 生存率の検討

p3症例の予後因子を検討した(Table 3)。全症例($n = 40$)の5年生存率は28.3%であった。性、組織型、リンパ節転移、分化度は予後因子となりえなかった。p3の内訳(Int.群とNon-int.群別)の検討でもInt.群はNon-int.群に比し予後良好である傾向を示したものの統計学的有意差は認められなかった(Figure 2)。リンパ節郭清度のみが予後因子として確認された($p = 0.0473$)。

多変量解析では、組織型およびリンパ節転移の有無が独立した予後因子であった(Table 4)。ステップワイズ法を用いた多変量解析においても同様に組織型とリンパ節転移の有無のみが独立した予後因子として抽出された。葉間p3とそれ以外のp3の分類は予後因子になり得なかった。なお教室の全T2症例($n = 149$)の5年生存率は43.3%、全T3症例($n = 43$)では36.1%であった。

Table 3. Survival analysis of p3 cases

	5 year survival rate(%)	p value
All cases	28.3	
Gender		
male	27.7	
female	33.3	0.1317
Histological type		
Adenocarcinoma	41.7	
Squamous cell carcinoma	29	
Large cell carcinoma	20	
Adenosquamous cell carcinoma	25	0.9277
Nodal status		
negative	48.1	
positive	15.5	0.0763
Blood vessel invasion		
negative	50	
positive	29.3	0.1789
lymphatic vessel invasion		
negative	44.4	
positive	26.7	0.6224
Nodal dissection		
ND 0-1	0	
ND 2-3	35.5	0.0473
p3 subgroups		
Int. group	44.4	
Non-int. group	19.4	
mediastinum	20.8	
chest wall	26.7	
diaphragm	0	0.3992

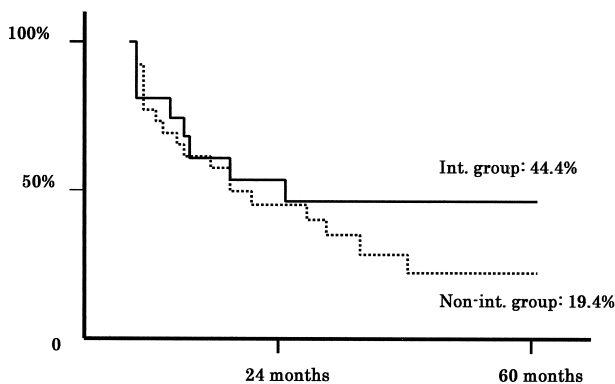


Figure 2. Survival analysis for p3 cases. Int. group (5 year survival rate:44.4%) V.S. Non-int. group (5 year survival rate: 19.4%) There was no significant difference ($p = 0.3990$)

4 . 再発例の検討

再発例の内訳を検討した (Table 5) . Int. 群で 6 例 (40 %) , Non-int. 群で 11 例 (44 %) の再発を認めた . 内訳では遠隔転移が Int. 群で 6 例中 5 例 (83.3 %) , Non-int. 群で 11 例中 9 例 (81.8 %) といずれも高い割合を示したが群間に有意差を認めなかった . なお無再発はすべて N0 ~ 1 の症例であり再発例は全て N2 もしくは N3 症例であった .

考 察

肺癌における胸膜浸潤 (p 因子) は局所進展の指標として用いられている . 一般に p 因子は予後に反映することは明らかであり ² 非小細胞肺癌の予後因子としてコンセンサスを得ているものと考えられる . p 因子のなかで p3 症例は浸潤組織によって大きく以下の 4 つに分けら

れる . すなわち壁側胸膜 (胸壁) , 縦隔胸膜 , 横隔膜および葉間胸膜を超えて他葉に浸潤するものである . これらは従来 T3 に分類されていたがその予後は浸潤組織によって異なることがいわれている . ただし横隔膜浸潤のように症例数が極端に少ない組織ではいまだ十分な議論がなされていない場合もある . 現在 T2 に分類されている , 葉間胸膜を超えて他葉に浸潤するいわゆる葉間 p3 症例についても同様である . すなわち葉間 p3 の予後に関する検討は少なく報告によって異なり現分類の妥当性についてはいまだ結論は出ていないものと考えられる . 葉間 p3 をその予後の観点からいかなる分類 (T 因子における) にすべきかという検討は , 渉猟し得た範囲では 2 件のみであった . Miura ら ⁸ は葉間 p3 症例 , 18 例を対象に検討を行い , 葉間 p3 症例は壁側胸膜 , 縦隔胸膜さらに横隔膜浸潤例と比較しても有意に予後は良好であり T2 とする現分類を妥当として結論している . しかし Okada ら ⁶ は葉間 p3 症例 19 例を対象として検討を行い , T3 に分類すべきであるとしている . 我々の葉間 p3 症例 15 例を対象とした結果から p3 症例の予後因子として確認できたのは郭清度のみであった . 葉間 p3 症例が他 p3 症例に比べ予後良好である傾向は認められたものの統計学的有意差を示すことはできず , T2 とする現分類の妥当性は確認できなかった .

5 年生存率の検討では報告によっては 18.9% というものも見られる ⁹ が他は 35 ~ 45% 程度と大きな違いはないようである ^{6,8,10} 我々の検討でも 44.4% でありほぼ同程度と考えられる . 葉間 p3 症例の生存率がほぼ同程度であるにもかかわらず異なる結論が導き出された理由は , 葉間浸潤以外の p3 症例 (本検討でいうところの Non-int. 群) の内訳が報告ごとに異なるため , 比較の検討結果が異なっている可能性が考慮される . しかし我々の検討

Table 4. Multivariate analysis for survival Cox proportional hazards model

Factor	Coefficient	Standard Error	p value
Histology			
Ad.	4.11	1.83	0.025
Large	4.84	2.04	0.018
Ad Sq	1.68	1.72	0.33
T factor	2.49	1.5	0.097
Tumor size	0.19	0.19	0.316
n factor	3.66	1.68	0.029
Age	0.146	0.085	0.084
Gender	1.08	1.26	0.949
ly factor	0.9	1.01	0.374
v factor	1.44	1.48	0.331
p3 subgroups (Int. vs Non int.)	0.092	1.15	0.936
ND	0.45	0.78	0.586

Ad. indicates adenocarcinoma; Large, large cell carcinoma; and Ad Sq, adenosquamous cell carcinoma.

Table 5. Outcome

	Int. group(%)	Non-int. group(%)
Distant metastasis	5 (33)	9 (36)
Local recurrence	1 (6.6)	2 (8)
None	6 (20)	6 (24)
Other*	3 (40)	6 (24)

*Died of other disease or due to operation.

No significant differences were noted.

も含めいずれの報告も検討症例が少なく、今後、より多くの症例による検討が望まれる。

葉間 p3 の手術術式についても検討はほとんど行われてはいない。浸潤肺葉に対し部分切除でよいのか、もしくはは区域切除または肺葉切除まで付加する必要があるかという点が論点になるが、現時点では手術侵襲や術後の呼吸機能からみた QOL 等の問題から浸潤肺葉に対しては部分切除とすべきという報告のみである。* 今回の検討でも二葉切除または肺摘除と肺葉切除および他葉の部分切除の予後との比較は十分な症例数がなく検討できなかった。

ただし再発形式がほとんど遠隔転移であることを考慮すれば局所に対して拡大手術を行うよりは部分切除程度に止めむしろなんらかの補助療法に関して検討すべきかもしれない。放射線治療も含め、葉間 p3 症例の補助療法についても検討はなく、今後さらに検討されるべき問題であろうと思われた。

今回の我々の検討から葉間 p3 を T2 とする現分類の妥当性については明らかにできなかった。ただし先にも述べたように、p3 の内訳の違いや症例数の少ない、など問題も残されており、結論するには無理があるかもしれない。今後は手術術式や補助療法の適応等も含めた形で、

しかも多施設での検討も視野に入れ症例を蓄積しさらに検討を進める必要があるものと考えられた。

REFERENCES

1. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Diagnosis of visceral pleural invasion in resected lung cancer using a jet stream of saline solution. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1626-1629.
2. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:601-605.
3. Weksler B, Bains M, Burt M, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:500-501.
4. Riquet M, Porte H, Chapelier A, et al. Resection of lung cancer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:417-418.
5. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, et al. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1016-1020.
6. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. How should interlobar pleural invasion be classified? Prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2049-2052.
7. 日本肺癌学会, 編集. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂第 5 版. 東京: 金原出版; 1999.
8. Miura H, Taira O, Uchida O, et al. Invasion beyond interlobar pleura in non-small cell lung cancer. *Chest.* 1998;114:1301-1304.
9. 前原孝光, 石和直樹, 田尻道彦, 他. 原発性肺癌 T3 切除例の手術成績. 胸部外科. 1998;51:911-914.
10. 真庭謙昌, 岡田昌義, 山本英博. 浸潤臓器からみた T3 肺癌手術症例の遠隔成績. 胸部外科. 1998;51:939-943.