

## 肺内転移陽性肺癌切除例における術後成績

川野亮二<sup>1</sup>・深井隆太<sup>1</sup>・横田俊也<sup>1</sup>・  
池田晋悟<sup>1</sup>・羽田圓城<sup>1</sup>

**要旨** **目的と対象**．原発性肺癌手術例のうち，臨床病理学的に完全切除例と診断された同一肺葉内転移 ( pm 1 ) の 27 例と他肺葉内転移 ( pm 2 ) の 7 例の計 34 例について，種々の臨床病理学的因子別にみた再発ならびに予後についての検討を行い，肺内転移例に対する外科的治療の有用性について考察した．**結果**．肺内転移陽性肺癌全体の 5 年生存率は 44.4% で，このうち，pm 1 例が 54.8% と良好であったが，pm 2 例では 5 年生存は認めず，3 年生存で 28.6% と有意に予後不良であった (  $p = 0.009$  ) ．一方，5 年無再発生存率 ( DFS ) は肺内転移例全体では 28.9% ，pm 1 例が 33.3% であったのに対し，pm 2 例では 2 年 DFS で 14.3% であった．pm 1 例の臨床病理学的因子別 ( 組織型，転移個数，脈管侵襲度，肺内転移因子を除いた T 因子，N 因子 ) にみた 5 年生存率ならびに多変量解析結果では，N 因子が予後に最も影響し，N 陰性例 ( 12 例 ) の 5 年生存率が 74.1% であったのに対して，N 陽性例 ( 15 例 : N1 : 2 例，N2 : 9 例，N3 : 4 例 ) は 38.9% と有意に予後不良であった (  $p = 0.005$  ) ．5 年 DFS の N 因子別検討では，N 陰性例の 66.7% に対し，N 陽性例では 3 年 DFS が 3.7% ときわめて低かった (  $p = 0.0002$  ) ．術後再発は，pm 1 の 27 例中 17 例 ( 62.9% ) に生じ，初再発臓器は肺が最も多かった．N 因子別にみた再発率は，N 陰性例が 12 例中 4 例 ( 33.3% ) であったのに対し，N 陽性例は 15 例中 13 例 ( 86.6% ) ときわめて高い結果を示した．**結論**．以上の結果から，肺内転移症例のうち，外科的治療が最も奏功し，根治が得られる可能性が高いのは，pm 1 例のリンパ節転移陰性例であった．リンパ節転移陽性例では，臨床病理学的に完全切除と判断されても高い術後再発率を示し，外科的治療による局所制御効果は少ないことが示唆された． ( 肺癌．2003;43:691-697 )

**索引用語** 原発性肺癌，肺内転移，リンパ節転移，手術適応，再発

## Survival and Disease-free Interval in Patients After Curative Resection for Primary Lung Cancer With Intrapulmonary Metastasis

Ryoji Kawano<sup>1</sup>; Ryuta Fukai<sup>1</sup>; Toshiya Yokota<sup>1</sup>;  
Shingo Ikeda<sup>1</sup>; Enjo Hata<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To find out the optimal surgical treatment in primary lung cancer patients with intrapulmonary metastasis ( pm ), we evaluated the various clinicopathological factors of the patients who received complete surgical resection with a lymphadenectomy. **Methods.** Thirty-four patients with intrapulmonary metastasis were classified into 26 pm patients within the same lobe as the primary tumor ( pm 1 ) and 8 patients within another lobe to that containing the primary tumor ( pm 2 ). **Results.** The overall survival of pm patients was 44.4% at 5-years. The 5-year survival rate of pm 1 was 54.8%, but that of pm 2 was 0%. The 5-year disease-free survival ( 5-DFS ) rate of all patients showed 28.9%. The 5-DFS of pm 1 was 33.3%, and the 2-DFS that of pm 2 was 14.3%. The analysis of outcome of the 5-year sur-

<sup>1</sup> 三井記念病院呼吸器センター外科 .

別刷請求先 : 川野亮二，三井記念病院呼吸器センター外科，〒101-8643 東京都千代田区神田和泉 1 番地 ( e-mail: r-kawa@mitsuihosp.or.jp ) .

<sup>1</sup> Surgical Department of Respiratory Center, Mitsui Memorial Hospital, Japan.

Reprints: Ryoji Kawano, Surgical Department of Respiratory Center, Mitsui Memorial Hospital, 1 Kandaizumi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8643, Japan ( e-mail: r-kawa@mitsuihosp.or.jp )

Received May 30, 2003; accepted June 23, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

vival rate of pm 1 patients based on clinicopathological factors ( tumor histology, number of pm, vessel invasion, T factor apart from pm factor, and N factor ) showed that the nodal involvement is the most influential factor. The 5-year survival rate of the N-positive group ( N1: 2 cases, N2: 9 cases, N3: 4 cases ) was 38.9% and that of the N-negative group was 74.1%. A statistical significant difference between the two groups was identified (  $p = 0.005$  ). The 5-DFS of the N-negative group was 66.7%, and 3-DFS of N positive group was 3.7% (  $p = 0.0002$  ). Postoperative recurrence was identified in 17 ( 62.9% ) of 27 pm 1 patients, and the most recurrence site was the lung. The recurrence rate based on the N factor was 4( 33.3% ) of 12 patients without nodal involvement and 13( 86.6% ) of 17 patients with nodal involvement. **Conclusion.** pm 1 patients without lymph node metastasis appeared to be the most appropriate candidates for the surgical procedure. Even if completely curative resection of pm 1 patients with lymph node metastasis seemed to have been achieved, there was a high rate of tumor recurrence. Therefore, surgical treatment of pm 1 patients with nodal involvement was suggested to be less effective for the local control of tumor. ( *JJLC*. 2003;43:691-697 )

**KEY WORDS** Primary lung cancer, Intrapulmonary metastasis, Lymph node metastasis, Operative indication, Tumor recurrence

## 目 的

肺内転移をもつ原発性肺癌は、現行の肺癌病期分類に基づくと、IIIB期あるいはIV期の進行例とされる<sup>1,2</sup>。一般にこの病期から判断される治療は、外科的な局所治療よりはむしろ、内科的な保存的治療が主体と考えられがちであるが、こうした肺内転移例の中には、外科的治療が第一選択となり、必ずしも病期分類に一致した経過を示さない症例が存在する。したがって、これらの切除成績良好な症例に共通した臨床病理学的特徴をretrospectiveに検討し、予後に影響する因子を考察することは、肺内転移例の治療を行う上で重要である。

そこで、当施設で完全切除が施行された肺内転移陽性肺癌患者において、種々の臨床病理学的因子別にみた予後ならびに再発について調べ、外科的治療奏功例の検索を行った。さらにこれらの結果に基づいて、肺内転移をもつ患者の治療の在り方を考察するとともに、現行の病期分類の妥当性についても検討を試みた。

## 方 法

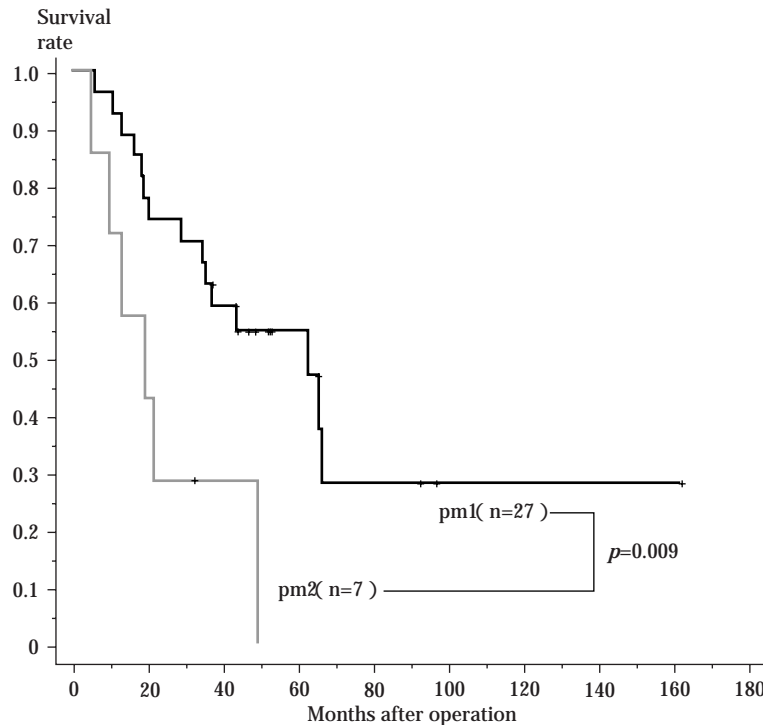
当施設の呼吸器センター外科にて1988年1月から2000年6月までの間に原発性肺癌にて手術が施行された症例が824例あった。対象となる症例はこのうち、同時性の肺内転移陽性原発性肺癌と診断され、病理組織学的に完全切除例と診断された34例である。対象例の各因子別にみた内訳はTable 1に示した。なお他肺葉内転移例については、他肺葉の転移部切除によって臨床的に残存病変が確認されない場合も完全切除例と見なした。

これら各症例の5年生存率(以下5生率)ならびに無再発生存率(以下DFS)は、同一肺葉内転移(以下pm 1)例、他肺葉内転移(以下pm 2)例のそれぞれに分類し

**Table 1.** Patient Characteristics

	pm 1 (n = 27)	pm 2 (n = 7)
Gender		
male	17	4
female	10	3
Age	62.0	63.0
Histology		
squamous cell ca.	9	3
adenocarcinoma	18	4
Location of tumor		
rt.u	7	1
rt.m	4	1
rt.l	7	2
lt.u	7	2
lt.l	2	1
Number of pm		
solitary	20	7
multiple	7	0
Nodal involvement		
N0	12	1
N1	2	0
N2	9	5
N3	4	1
Surgical procedure		
lobectomy	22	1
bilobectomy	2	2
pneumonectomy	3	0
lobectomy + partial resection	0	4
Lymph node dissection		
standard	6	5
extended	21	2

た上で、各因子別に算出した。原発巣の切除時には、標準または拡大縦隔リンパ節郭清(ND2b, ND3α)および



**Figure 1.** Survival curves of lung cancer patients with intrapulmonary metastasis.

頸部リンパ節郭清 (ND3γ) が、当施設の適応基準に従い行われた<sup>3,4</sup>。なお、いずれの症例も術前化学療法や放射線療法は受けていない。再発時点は、組織学的な確証が得られていなくても、retrospective な検討によって臨床的あるいは画像的に明らかに腫瘍再発が疑わしい時点とした。術後の再発転移巣の検索は、3～12 カ月毎に全身 CT 検査、頭部 MRI 検査、骨シンチグラムなどの検査を行った。生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、2 群間の有意差検定は log-rank test により行い、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。予後因子の多変量解析は Cox の比例ハザードモデルを用いた。

## 結 果

### 1. 肺内転移陽性肺癌全例の予後

5 生率は 44.4%，5 年 DFS は 28.9% で、中間生存期間 (以下 MST) と中間無再発生存期間 (以下 MSFT) は、それぞれ 44.0 カ月、15.8 カ月であった。

#### 1) pm 1 および pm 2 別の予後

pm 1 の 5 生率は 54.8%，MST は 62.9 カ月であったのに対し、pm 2 では 5 年生存例はなく、3 年生存が 28.6%，MST が 19.6 カ月であり、両者の生存率に明らかな統計学的有意差を認めた ( $p = 0.009$  (Figure 1))。pm 1 の 5 年 DFS は 33.3%，MSFT は 17.8 カ月であった。pm 2 は、2 年 DFS は 14.3%，MSFT は 9.3 カ月であった。pm 1

群は pm 2 群に比較して DFS および MSFT が長い傾向を認めたが、両者間に統計学的有意差はなかった ( $p = 0.06$  (Figure 2))。

### 2. pm 1 の各因子別結果

#### 1) 組織型別

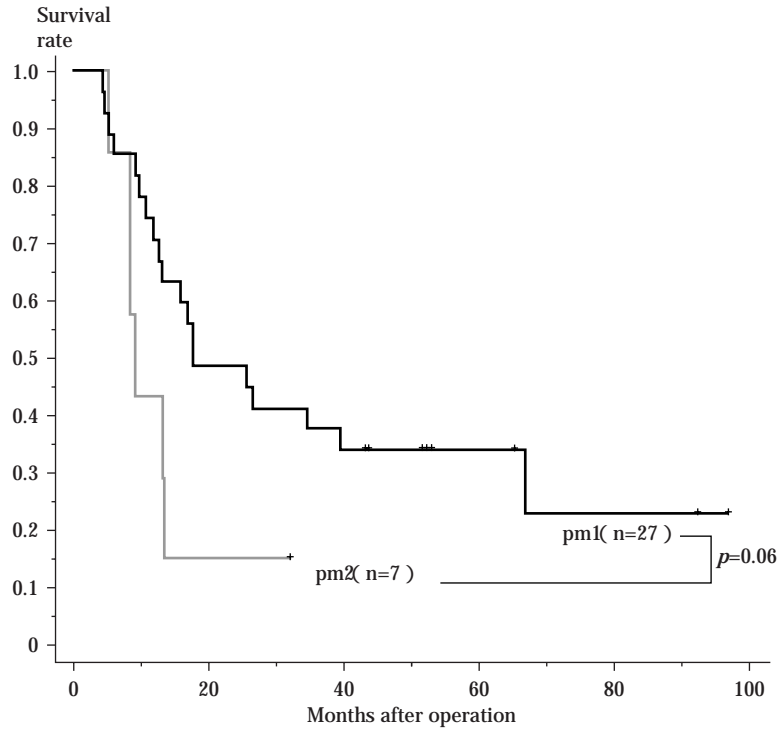
扁平上皮癌 9 例の 5 生率は 33.3%，腺癌 18 例は 66.2% であったが、両群間に統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.27$ )。5 年 DFS は、扁平上皮癌および腺癌ともに 33.3% であった。

#### 2) 肺内転移巣単発例と多発例の予後

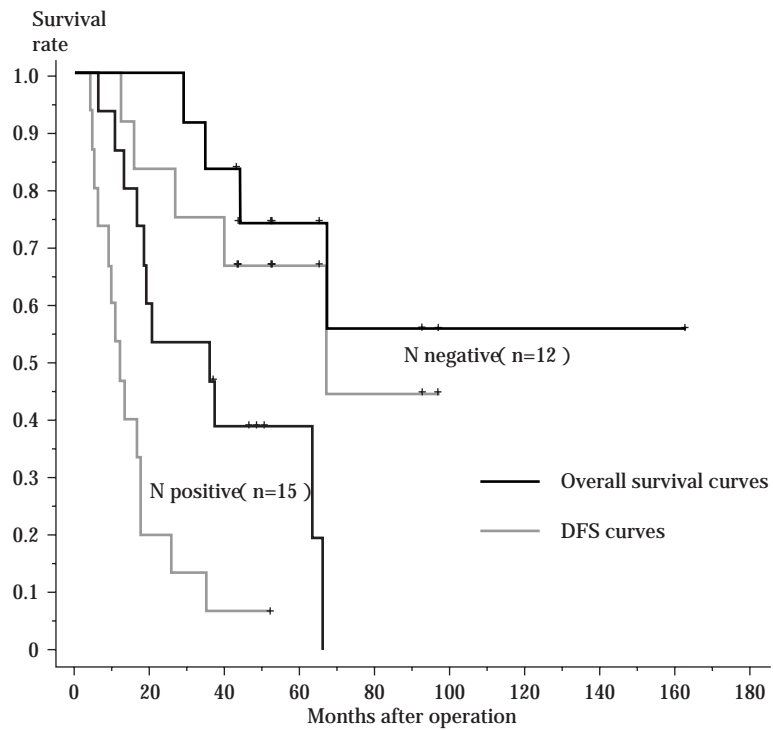
単発例 20 例と多発例 7 例の 5 生率は、単発例が 54.5%，多発例が 53.6% と差はなかった ( $p = 0.78$ )。一方、5 年 DFS は単発例が 45.0% であったが、多発例では早期に再発を来し、2 年 DFS 例を認めず、両群間に明らかな統計学的有意差を認めた ( $p = 0.0008$ )。なお、再発例に対しては後述の如く積極的に治療を加えた。

#### 3) 脈管侵襲度別予後

術後病理組織学的検索にて原発巣の血管あるいはリンパ管のいずれかに浸潤を認めた症例をその程度によって、浸潤なし: VL0、軽度および中等度浸潤例: VL1、高度浸潤例: VL2 の 3 段階に分類し、これらの予後を検討した。5 生率はそれぞれ VL0: 6 例が 83.3%，VL1: 11 例が 61.4%，VL2: 10 例が 30.0% であった。また 5 年 DFS は VL0 が 66.7%，VL1 が 36.4%，VL2 が 10.0% で



**Figure 2.** Disease-free survival curves of lung cancer patients with intrapulmonary metastasis.



**Figure 3.** Overall survival and disease-free survival curves of pm 1 lung cancer patients in relation to nodal involvement.

あった .VL0 群と VL2 群間の 5 生率および 5 年 DFS の比較では, それぞれ  $p = 0.03$ ,  $p = 0.02$  であり, 脈管侵襲の高度な群はない群に比較して有意に予後不良で再発を早期に来ることがわかった .

#### 4) 肺内転移因子を除外した場合の T 因子別予後

pm 1 (T4 例) の 27 例における肺内転移因子を除外した場合の T 因子は T1 : 7 例, T2 : 17 例, T3 : 3 例となるが, それぞれの 5 生率は, T1 : 71.4% , T2 : 52.9% , T3 : 33.3% となり, T 因子の進行とともに予後不良となった .

#### 5) リンパ節転移別の予後

pm 1 におけるリンパ節 (N) 転移陽性例は, 27 例中 15 例 (55.5%) を占め, 5 生率は 38.9% であった . 一方, N 陰性例の 12 例の 5 生率は 74.1% であった . N 陽性例の予後は N 陰性例のそれに比較して有意に不良であった ( $p = 0.005$ ) . N 陽性例の予後は, N1 の 2 例中 1 例が 46 カ月生存中で, 5 生率は N2 の 9 例が 44.4% , N3 の 4 例が 25.0% であった . N 別の 1 年 DFS/2 年 DFS (%) は N1 : 50.0/0 , N2 : 44.4/22.2 , N3 : 50.0/25.0 であった . また MSFT は N1 : 4.4 カ月 , N2 : 11.9 カ月 , N3 : 6.1 カ月であり, 転移リンパ節のレベルによる差を認めなかった . また, 5 年 DFS は N 陽性例が 0% (3 年 DFS が 6.7%) であったのに対し, N 陰性例が 66.7% , MSFT が N 陽性例が 11.9 カ月 , N 陰性例が 66.8 カ月で, 両群間に統計学的有意差を認めた ( $p = 0.0002$  )( Figure 3) .

#### 6) 多変量解析結果に基づく予後因子解析

pm 1 例の独立した予後因子ならびに再発因子を明らかにするために, 転移個数別, 脈管浸潤度, 肺内転移因子を除外した場合の T 因子およびリンパ節転移の 4 因子について Cox の比例ハザードモデルに基づいた多変量解析を行った . これらのうち, リンパ節転移のみが有

意に独立した予後および再発因子となった (Table 2) .

### 3. pm 1 例の術後再発率と初再発臓器ならびに再発に対して施行された治療

リンパ節転移の有無別に術後再発率, 初再発臓器, 施行された治療について Table 3 に示した . リンパ節転移をもつ症例は転移のない症例に比較して明らかに高い再発率を示し, 肺内再発が初再発形式で最も頻度が高かった . 再発に対して化学療法が施行された症例は 8 例あり, これらのうち, 肺癌取扱い規約<sup>2</sup> に基づく NC 以上の効果判定が 4 症例で, 長期間にわたって NC を維持できる症例を認めた . 放射線治療は, 脳転移に対する全脳照射および定位脳照射, あるいは骨転移巣に対する照射が主体であった . 肺や頸部リンパ節への再発に対しては, 臨床的に切除可能で, 切除による治療効果が期待できる場

**Table 2.** Multivariate survival analysis of lung cancer with pm 1

Variable	Hazard ratio (95% confidence interval)	p value
Number of tumor		
solitary	1.0	
multiple	2.453 (0.692-8.697)	0.164
T-factor except for pm factor		
T1	1.0	
T2 <	1.294 (0.277-6.051)	0.743
Vessel Invasion		
negative	1.0	
positive	1.767 (0.295-10.562)	0.532
Nodal involvement		
negative	1.0	
positive	5.927 (1.334-26.334)	0.019

**Table 3.** Frequency, site, and treatment of tumor recurrence based on nodal involvement in pm 1 patients

	Nodal Involvement		Total (n = 27)
	negative (n = 12)	positive (n = 15)	
No. of patients with recurrence (%)	4/12 (33.3%)	13/15 (86.6%)	17/27 (62.9%)
First relapse site			
lung	4	7	11
brain	1	3	4
bone	1	2	3
neck nodes	0	5	5
others	2	0	2
Treatment for recurrence			
chemotherapy	2	6	8
radiation	2	4	6
operation			
lung	1	3	4
neck nodes	0	4	4
brain	0	1	1

合や、将来 QOL を著しく低下させる可能性が高い場合には積極的に切除を行った。

## 考 察

一般に肺内転移をもつ肺癌全体の 5 生率は、約 10～20% の報告が多いが、外科的治療を受けた pm 1 例の予後に限ってみると 5 生率は約 30% 台と比較的良好となる<sup>5-14</sup>。本検討のように pm 1 例の予後は、約半数の症例で 5 年生存可能であった。一方、pm 2 例の場合には、同側あるいは対側転移の切除の別にかかわらず、きわめて不良な予後を示し、従来から指摘されている、いわゆる全身疾患としての認識が必要であると考えられた。

pm 1 例の臨床病理学的因子別にみた結果からは、N 因子が予後に与える影響が最も大きく、外科的治療の適応を考える上で重要であった。pm 1 例のうち、リンパ節転移陰性例の 5 生率が非常に良好で、かつ術後再発率が低かった事実は、これらの症例が未だ局所制御可能な局所進展型であると考えられる。成毛らは、pm 1 例の約 60～70% の症例は、局所の肺動脈侵襲によって腫瘍の末梢側やこれに近接した領域への転移を来した症例と報告している<sup>15</sup>。以上から、リンパ節転移陰性例の場合は、他の臨床病理学的因子の如何にかかわらず、外科的治療による予後改善効果が最も期待できると考えられ、積極的な根治術の対象となる。一方、リンパ節転移陽性例の予後は、陰性例のそれと比較して有意に低く、また同時に高い再発率を示した。初再発臓器として肺が過半数を占めた事実は、pm 1 と診断した時点で画像診断あるいは術中所見で捉えられない微小転移巣が既に存在していた可能性も否定できない。すなわち、pm 1 例にリンパ節転移を認める場合は、全身疾患としての様相が強く、臨床病理学的に完全切除と判断されても根治は困難と見なされる。しかしながらこれらの症例を術前に認知することは、以下の諸点から困難性がある。すなわち、同一肺葉内に存在する副病変について、副病変全部に組織学的診断をつけることは臨床上無理があること、切除標本で初めて気付かれる肺内転移例も多いこと、組織学的所見が得られても原発巣との関連を迅速かつ確定的に診断することが容易でないこと、さらにリンパ節転移の画像診断に未だ限界があることなどが挙げられる。したがって、同一肺葉内の転移診断は、以上のような多くの不確定要素があり得ることから、われわれは副病変の質的診断の如何にかかわらず、同一肺葉内に副病変をもつ症例でも通常の方針に従った外科的切除とリンパ節郭清を行う方針としている。ただし、同一肺葉内転移やリンパ節転移が組織学的に確定診断されている場合の治療方針については未定であり、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

同一肺葉内転移にリンパ節転移を併せもつ場合には、

前述の如く術後無再発生存率の結果や 5 年目以後の長期生存率はきわめて不良であったが、一方、5 年目までの短期の生存率は比較的高い結果を得ている。また、pm 1 例の転移個数別の検討結果からは、多発例が再発を来しやすかったが、5 年目の生存率は単発例と変わりなかった。この結果は少数例の検討ではあるが、術後早期に再発を来しても、再発巣に対して積極的に外科的治療、全身化学療法、放射線療法などを集学的に行うことによって、術後のいわゆる短期生存率の向上を期待できる可能性が示唆される。われわれが以前報告した肺腺癌術後再発症例に対する新規抗癌剤を用いた化学療法では、再発例であるにもかかわらず、まずまずの奏効率を得、比較的長期にわたる維持療法が可能であった<sup>16</sup>。今後は、こうした再発病巣に対する治療についても症例数を増やした詳細な検討によって適切な対処法を考案する必要があると考える。

最後に、肺内転移例における現行の病期分類については、pm 1 例の病期が問題となり、IIIB 期としての是非が問われている<sup>12-14</sup>。すなわち、pm 1 による T4 例の予後は他の因子の T4 例の予後と異なり良好であることから、この予後が IIIB 期全体の生存率を押し上げる可能性を示した報告や現行の病期分類の妥当性を示した報告<sup>12-14</sup>を認め、未だ結論は得られていない。本検討結果からは、pm 1 例における T 因子の再検討とともに、N 因子の予後が反映された病期分類の必要性が示唆された。今後、pm 1 例の更なる症例の集積によって、外科的治療の位置付けを明確にした病期分類の確立が望まれる。

## REFERENCES

1. Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New York: Wiley Liss; 1997:91-97.
2. 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約. 改訂第 5 版. 東京: 金原出版; 1999.
3. Hata E, Hayakawa K, Miyamoto H, et al. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg*. 1990;5:19-25.
4. 羽田園城, 宮元秀昭, 坂尾幸則. 肺癌のリンパ節転移と郭清. 日外会誌. 1997;98:8-15.
5. 福瀬達郎, 平田敏樹, 横見瀬裕保, 他. 同側肺内転移を伴った非小細胞肺癌切除例の成績. 日呼外会誌. 1996;10:761-766.
6. 薄田勝男, 斉藤泰紀, 高橋里美, 他. 複数個の肺病変を有する肺癌例の診断および外科治療成績. 肺癌. 1996;36:359-364.
7. 山岡憲夫, 内山貴堯, 中村昭博, 他. 肺癌切除例の肺内転移の診断と治療・予後. 肺癌. 1995;35:749-758.
8. 赤荻栄一, 三井清文, 鬼塚正孝, 他. 同側肺内転移を持つ肺癌切除例の検討. 肺癌. 1994;34:483-488.

- 9 . 中川 健 . 肺内転移を有する肺癌の外科治療成績 TNM 分類における pm 症例の取扱いについて . “ Annual Review 呼吸器 ” . 東京 : 中外医学社 ; 1992:192-197.
- 10 . 中田昌男 , 栗田 啓 , 佐伯英行 , 他 . 同時性肺内転移を有する肺癌切除例の検討 手術適応の観点から . 肺癌 . 1995;35:917-921.
- 11 . Shimizu N, Ando A, Date H, et al. Prognosis of undetected intrapulmonary metastases in resected lung cancer. *Cancer*. 1993;71:3868-3872.
- 12 . Okumura T, Asamura H, Suzuki K, et al. Intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:24-28.
- 13 . Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Evaluation of TNM classification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:326-331.
- 14 . Urschel JD, Urschel DM, Anderson TM, et al. Prognostic implications of pulmonary satellite nodules: are the 1997 staging revisions appropriate? *Lung Cancer*. 1998;21:83-87.
- 15 . 成毛韶夫 , 山崎左雪 . 肺内転移を伴う肺癌症例の手術成績 . 治療学 . 1989;23:193-197.
- 16 . 郡 隆之 , 羽田圓城 , 坂口浩三 , 他 . 肺腺癌術後再発症例に対する Docetaxel( TXT ) , Carboplatin( CBDCA ) 併用化学療法の早期 II 相試験 . 肺癌 . 2002;42:85-91.