

IA 期非小細胞肺癌における腫瘍径と予後の関連

橋爪敏彦¹・小川伸郎²・鈴木喜裕²・荒井宏雅²・
宮沢直幹¹・綿貫祐司¹・小倉高志¹・高橋 宏¹・
矢澤卓也³

要旨 目的. CT 検診では腫瘍径の小さな肺癌が発見されるが, 予後の改善に結びつくかどうかは不明である. IA 期非小細胞肺癌の腫瘍径と予後の関連について検討した. **対象と方法**. 1987 年から 2002 年までの 15 年間に当院で外科的切除された病理病期 IA 期の非小細胞肺癌 219 例を対象とした. 以下の症例は対象から除外した: 1) 部分切除や区域切除例, 2) 縦隔リンパ節郭清がされていない症例, 3) 多発肺癌例. 腫瘍径別に Kaplan-Meier 法により生存分析を行った. 腫瘍径と切除後の関連を年齢, 性別, 組織型, 分化度, 脈管浸潤を含めて, Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析した. **結果**. 年齢中央値は 67 歳, 男性 63%, 腺癌 70%, 腫瘍径中央値 20 mm であった. 全体の 5 年生存率は 76.3% であった. 腫瘍径別の 5 年生存率は, 10 mm 以下群(24 例)95.8%, 11~20 mm 群(96 例)72.6%, 21~30 mm 群(99 例)75.0% であった. 統計学的には 10 mm 以下群と 21~30 mm 群の間で有意差が認められた. 多変量解析の結果, 年齢($p=0.0004$), 分化度($p=0.0405$), 腫瘍径($p=0.0495$)が予後因子であることが示された. **結論**. IA 期非小細胞肺癌において, 腫瘍径は予後因子のひとつであることが証明された. CT 検診により小さな肺癌を発見することで予後が改善する可能性が示唆された. (肺癌. 2004;44:213-217)

索引用語 肺癌検診, CT 検診, 予後因子

Relationship Between Tumor Size and Survival in Patients With Stage IA Non-small Cell Lung Cancer

Toshihiko Hashizume¹; Nobuo Ogawa²; Yoshihiro Suzuki²; Hiroo Arai²;
Naoki Miyazawa¹; Yuji Watanuki¹; Takashi Ogura¹; Hiroshi Takahashi¹;
Takuya Yazawa³

ABSTRACT **Objective.** Although we can detect small lesions by CT screening, it is unknown whether this leads to improvements in survival rates and lung cancer mortality. The purpose of this study was to determine the relationship between tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** We retrospectively analyzed 219 patients with p-stage IA NSCLC resected from 1987 to 2002. The following patients were excluded: 1) patients who underwent partial resection or segmentectomy, 2) patients with multiple lung carcinomas, 3) patients who did not undergo mediastinal lymph node dissection. Kaplan-Meier survival analysis was performed to estimate the 5-year survival stratified by tumor size. The influence of age, gender, histology, differentiation, lymphatic or vascular invasion and tumor size on survival was analyzed using a Cox proportional hazards regression model. **Results.** The median age was 67 years, males consisted of 63%, adenocarcinoma 70%, and median tumor size 20 mm. The 5-year survival rate for all patients was 76.3%. The 5-year survival rates stratified by tumor size were 95.8% for 24 patients with tumor size 10 mm, 72.6% for 96 patients with tumor size 11-20 mm, 75.0% for 99 patients with tumor size 21-30

神奈川県立循環器呼吸器病センター ¹呼吸器科, ²呼吸器外科, ³病理科.

別刷請求先: 橋爪敏彦 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, 〒236-0051 横浜市金沢区富岡東 6-16-1 (e-mail: hasizume@kanagawa-junko.jp).

Department of ¹Respirology, ²Thoracic Surgery, ³Pathology, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Japan.

Reprints: Toshihiko Hashizume, Department of Respirology, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa 236-0051, Japan (e-mail: hasizume@kanagawa-junko.jp)

Received May 10, 2004; accepted July 5, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

mm. There was a statistically significant difference in survival between the 10 mm group and the 21-30 mm group. Multivariate analyses revealed 3 significant prognostic factors: age ($p = 0.0004$), differentiation ($p = 0.0405$), and tumor size ($p = 0.0495$). **Conclusions.** These data suggest that tumor size within stage IA is a prognostic factor. Improved small nodule detection with screening CT may improve lung cancer survival. (*JJLC*. 2004;44:213-217)

KEY WORDS Lung cancer screening, CT screening, Prognostic factor

はじめに

肺癌死亡数は男女ともに癌死亡のなかで最も多く、肺癌死亡数減少への対策が重要な課題となっている。そのひとつが有効な肺癌検診の確立である。胸部 X 線写真を用いた肺癌検診に関しては、過去のいくつかの試験により肺癌死亡率の低下が証明されなかったため、その有効性は否定的と考えられている。腫瘍をより小さいうちに発見する方法のひとつとして、近年 CT 検診が注目されている。CT を用いて小さいうちに肺癌を発見することで、その予後を改善し死亡率を減少させることが期待されている。実際いくつかの CT 検診に関する報告によれば、CT 検診で発見される肺癌はほとんどが 3 cm 以下の病変である^{2,4}。さらに経年 CT 検診の結果では、初回 CT 検診よりさらに小さな肺癌が発見される傾向が認められる^{5,6}。

腫瘍径と予後の関連に関しては、径 3 cm 以下の IA 期病変 (T1) は径 3 cm 以上の IB 期病変 (T2) より予後が良好であることが知られている。しかし、3 cm 以下の IA 期病変において、腫瘍径と予後に関連があるかどうかは明確ではない。今回の研究では、IA 期非小細胞肺癌における腫瘍径と予後の関連を検討した。

対象・方法

1987 年から 2002 年までの 15 年間に当院で外科的切除された病理病期 IA 期の非小細胞肺癌を対象とした。肺葉切除および 2 群以上のリンパ節郭清がされている症例かつ多発肺癌例を除いた 219 例を解析対象とした。

腫瘍径別に 10 mm 以下、11~20 mm、21~30 mm の 3 群に分類し、Kaplan-Meier 法によりそれぞれの生存分析を行った。生存予後の差の検定には log-rank 検定を用い、 $p < 0.05$ の時に有意と判定した。腫瘍径と切除予後の関連を他の因子(年齢、性別、組織型、組織学的分化度、リンパ管浸潤、血管浸潤)を含めて、Cox 比例ハザードモデル (StatView version 5.0; SAS Institute, Inc.) を用いて多変量解析した。

結果

対象患者の背景を Table 1 に示す。組織型は腺癌が最も多く 7 割を占めた。その他 10 例は大細胞神経内分泌癌

5 例、カルチノイド 2 例、粘表皮癌 2 例、未分化癌 1 例である。腫瘍径中央値は 20 mm で、腫瘍径 10 mm 以下の症例は 24 例であった。

対象症例全体の生存曲線を Figure 1 に示す。5 年生存率は 76.3% であった。腫瘍径 10 mm 以下、11~20 mm、21~30 mm の 3 群に分類して解析した生存曲線を Figure 2 に示す。それぞれの 5 年生存率は順に 95.8%、72.6%、75.0% であった。10 mm 以下の症例の予後は極めて良好であり、11~20 mm 群と 21~30 mm 群の予後はほぼ同等であった。統計学的には 10 mm 以下群と 21~30 mm 群の間で有意差が認められた (Table 2)。

腫瘍径、年齢、性別、組織型、組織学的分化度、リンパ管浸潤、血管浸潤を変量にして、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出された hazard ratio を Table 3 に示す。腫瘍径の生存に及ぼす hazard ratio は 1.054 であり、統計学的に有意であった。すなわち、腫瘍径が大きいほど生存予後は不良であることが示された。腫瘍径以外に有意な予後因子として示されたのは年齢および組織学的高分化型であり、hazard ratio は各々 1.080、0.455 であった。性別、組織型、リンパ管浸潤、血管浸潤は有意な予後因子とはならなかった。

考察

胸部 X 線写真による肺癌検診の有効性を検証するために過去に行われたいくつかの大規模試験では、いずれも肺癌死亡率の低下が示されなかった。複数の大規模

Table 1. Patient Characteristics

Number	219
Age (median, range)	67 (41-84)
Gender (M/F)	138/81
Histology	
adeno	155
squamous	49
large	3
adenosquamous	2
others	10
Size (median, range, mm)	20 (5-30)
10 mm	24
11-20 mm	96
21-30 mm	99

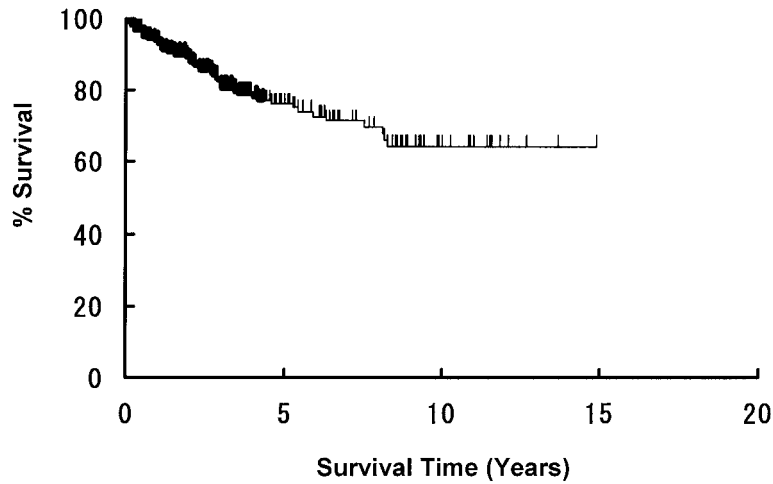


Figure 1. Overall survival of 219 patients with stage IA non-small cell lung cancer.

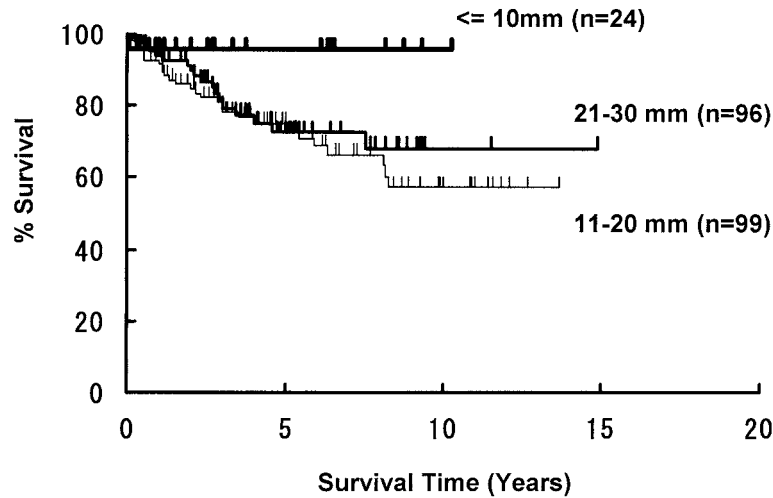


Figure 2. Survival classified according to tumor size.

Table 2. Survival Analysis According to Tumor Size(Log-rank Test)

Size	No.	5-year survival (%)	p value (log-rank test)
10 mm	24	95.8	0.09 0.46 0.05 0.03 0.15
11-20 mm	96	72.6	
20 mm	120	77.1	
11-30 mm	195	74.2	
21-30 mm	99	75.0	

Table 3. Multivariate Analyses of Prognostic Factors in Stage IA Non-small Cell Lung Cancer

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
Size	1.054	1.000-1.111	0.0495
Age	1.080	1.035-1.127	0.0004
Gender (male)	1.338	0.643-2.785	0.4363
Histology (adeno)	1.188	0.548-2.576	0.6631
Differentiation(well)	0.455	0.214-0.966	0.0405
Lymphatic invasion	1.498	0.716-3.135	0.2835
Vascular invasion	1.200	0.585-2.460	0.6185

試験で一致して胸部 X 線写真による肺癌検診の有効性に否定的な結果が得られたことから、現在でも胸部 X 線写真による肺癌検診は推奨されていない。その後、より早期の肺癌病変を発見するために、胸部 CT を用いた肺癌検診の試みが開始され、近年その結果も報告されてきている。^{2,6} それらの報告では、胸部 CT を用いた肺癌検診では、胸部 X 線写真による肺癌検診と比較して、肺癌の発見率が高く、発見される IA 期の割合も高いと報告されている。さらに最近の報告では、CT 検診で発見された肺癌患者の生存率は、X 線写真検診で発見された肺癌患者の生存率より良好であることも示されてきている。⁹ 以上のような結果は、胸部 CT を用いた肺癌検診の有効性を示唆する所見である。しかし、CT 検診が有効かどうか、すなわち肺癌死亡率を減少させ得るかどうかは現在のところ不明であり、現在進行中の前向き大規模ランダム化試験⁷の結果で今後示されると思われる。

IA 期非小細胞肺癌の腫瘍径が予後に影響するかどうかという問題点は、CT 検診でより小さな肺癌を発見する意義と関連している。この点に関して Patz らは、3 cm 以下の非小細胞肺癌では腫瘍の大きさは病期および予後に影響しないと報告した。^{8,9} この結果は、CT 検診でより小さな肺癌を発見しても予後の改善には結びつかない可能性を示唆している。一方 Port らは、IA 期においても腫瘍径と予後に関連があるとする結果を最近報告した。¹⁰ すなわち IA 期非小細胞肺癌 244 例を対象に、2 cm 以下と 2 cm 以上の症例で予後を比較したところ、有意に前者の予後が良好であったとする報告である。このように、3 cm 以下の腫瘍においてその径と予後の関連に関しては現在一定の見解が得られていないために今回本研究を行った。

本研究では IA 期非小細胞肺癌において、腫瘍径が小さいほど予後が良好であることが示された。すなわち 3 cm 以下の小さな肺癌でも腫瘍径は重要な予後因子であることが示された。それ以外に予後因子として示されたのは、年齢と組織学的分化度であった。年齢に関しては Port らの報告でも有意な予後因子として報告されている。⁸ 一方 p 値から判断すると、腫瘍径より組織学的分化度の方がより有意な予後因子であることが今回示された (Table 3) IA 期非小細胞肺癌の腫瘍径と予後の関連を検討した過去の論文では、^{8,10} 組織学的分化度は考慮されていない。今回の研究で組織学的分化度も変量に含めて解析し、腫瘍径も組織学的分化度も独立した予後因子であることが示されたのは新たな知見と思われる。組織学的分化度が腫瘍径よりも予後に対する影響が強いことは、Noguchi らの小型肺腺癌に関する研究¹¹の結果からも支持される。Noguchi らは、20 mm 以下肺腺癌を限局性細気管支肺胞上皮癌 (type A, B)、中心性線維化巣を形成し

た細気管支肺胞上皮癌 (type C)、肺胞非置換性に増殖する肺腺癌 (type D, E, F) に分類し、切除予後が type AB > C > DEF の順に低下することを明らかにした。¹¹ この報告は同じ小型肺腺癌でもその病理形態によって予後が大きく異なることを示したものである。その報告では、高分化腺癌である type A, B の切除後 5 年生存率は 100% であるのに対し、低分化腺癌である type D の 5 年生存率は 50% と、予後に著しい差が認められた。I 期非小細胞肺癌の予後因子に関して Suzuki らは、臨床的 N 因子、血管浸潤、完全切除度を挙げている。¹² 今回の研究では、血管浸潤やリンパ管浸潤は予後不良因子であるが、統計学的には有意ではなかった (Table 3)。

本研究以外にも、IA 期非小細胞肺癌において、腫瘍径が生存予後に関連していることを示した報告がいくつか認められる。Port ら¹⁰ は 2 cm 以下と以上で比較し、また Martini ら¹³ は 1 cm 以下と以上で比較し、いずれの報告でも径の小さい方が予後良好であることを示した。Ishida ら¹⁴ は 3 cm 以下の非小細胞肺癌において、腫瘍径が小さいほどリンパ節転移の頻度も低いことを示した。これらの結果は小型肺癌でもより小さい方が予後良好であることを示すものであり、CT 検診を用いてできるだけ小さいうちに腫瘍を発見する意義を支持する所見である。CT 検診の弊害としてよく言われることは、良性の病変も多く発見されることで結果的には無用な侵襲的検査が増してしまう問題である。CT 検診が普及するうえで、画像診断の精度および画像読影能力を高め、より効率のおよび非侵襲的に早期肺癌を診断する技術がますます重要になってくるとと思われる。

REFERENCES

1. Patz EF, Goodman PC, Bepler G, et al. Screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1627-1633.
2. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
3. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-1245.
4. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996;201:798-802.
5. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-159.
6. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002; 20:911-920.
7. Hillman BJ, Schnall MD. American College of Radiology Imaging Network: future clinical trials. *Radiology*. 2003;

- 227:631-632.
- 8 . Patz EF Jr, Rossi S, Harpole DH Jr, et al. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000;117:1568-1571.
 - 9 . Heyneman LE, Herndon JE, Goodman PC, et al. Stage distribution in patients with a small (≤ 3 cm) primary nonsmall cell lung carcinoma. Implication for lung carcinoma screening. *Cancer*. 2001;92:3051-3055.
 - 10 . Port JL, Kent MS, Korst RJ, et al. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;124:1828-1833.
 - 11 . Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
 - 12 . Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. A comparison of prognostic factors for each pathologic TNM stage based on multivariate analyses. *Cancer*. 1999;86:1976-1984.
 - 13 . Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:120-129.
 - 14 . Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*. 1990;50:708-713.