

異時性肺多発癌に対する手術成績

渡辺健寛¹・小池輝元¹・今給黎尚幸¹・
平田 明²・広野達彦¹

要旨 — **目的.** 根治可能な早期肺癌症例の増加とその手術成績の向上に伴い、第2癌を経験する機会が多くなった。今回、当院で経験した第2癌の外科治療について検討した。**方法.** 1996年1月から2003年12月までに原発性肺癌に対して手術を行った患者のうち、経過観察中に第2癌が出現し手術を行った症例を対象とした。**結果.** 原発性肺癌手術症例は523例。第2癌を確認した症例は19例(3.6%)で、16例に手術を行った。性別は男性10例、女性6例。第2癌手術時の年齢は平均75歳。第1癌の術式は肺葉切除14例、区域切除2例。第2癌の術式は肺葉切除4例、区域切除4例、部分切除8例。第2癌の臨床病期はIA期11例、IB期5例。病理病期はIA期13例、IB期1例、IIB期2例。手術死亡・在院死亡は無し。術後合併症の発生も無かった。第2癌手術からの5年生存率は56.8%、また縮小手術を行った12症例の5年生存率は71.1%であった。**結論.** 縮小手術で根治可能な臨床病期I期までの段階で第2癌を発見すれば、積極的に手術を行うことで良好な予後につながると考えられた。肺癌手術後は第2癌発生を念頭に置いた定期的・計画的な術後経過観察が重要と考えられた。(肺癌, 2005;45:235-239)

索引用語 — 肺癌, 第2癌, 異時性, 多発癌, 縮小手術

The Surgical Results for Second Primary Lung Cancer

Takehiro Watanabe¹; Terumoto Koike¹; Takayuki Imakire¹;
Akira Hirata²; Tatsuhiko Hirono¹

ABSTRACT — **Objective.** The reported incidence of second primary lung cancer has increased steadily, because the proportion of early-stage lung cancer has increased and long-term surgical results for early-stage lung cancer have improved. In this report, we reviewed surgical results for second primary lung cancer. **Methods.** The data from the lung cancer registry on patients with multiple primary lung cancer from January 1996 to December 2003 were reviewed. **Results.** During the 8-year period, a total of 523 patients underwent pulmonary resection for primary lung cancer. Nineteen patients developed a second primary lung cancer. Of those 19 patients, 16 patients underwent pulmonary resection for second primary lung cancer. There were 10 men and 6 women patients. The average age at the second operation was 75. The initial pulmonary resection was lobectomy in 14 patients and segmentectomy in 2. The second pulmonary resection was lobectomy in 4 patients, segmentectomy in 4 and wedge resection in 8. The second primary lung cancer was preoperative stage IA in 11 patients and stage IB in 5. The second primary cancer was postoperative stage IA in 13 patients, stage IB in 1, and stage IIB in 2. There were no postoperative complications or perioperative deaths among the 16 patients. The overall actuarial 5-year survival for second primary lung cancers was 56.8%, while the actuarial 5-year survival for second primary lung cancers treated with limited resection was 71.1%. **Conclusion.** We conclude that an aggressive surgical approach is effective and is linked with good outcome for patients with a second primary lung cancer

独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 ¹呼吸器外科, ²呼吸器科.

別刷請求先: 渡辺健寛, 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院呼吸器外科, 〒950-2085 新潟市真砂 1-14-1 (e-mail: twata@masa.go.jp).

The Division of ¹Chest Surgery, ²Respiratory Medicine, Nishi-

Niigata Chuo National Hospital, Japan.

Reprints: Takehiro Watanabe, the Division of Chest Surgery, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata 950-2085, Japan (e-mail: twata@masa.go.jp).

Received November 19, 2004; accepted April 4, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

if the tumor is detected within stage I, which has the possibility of cure by performing limited resection. Moreover, careful follow-up at regular intervals should be continued after the first resection. (*JJLC*. 2005;45:235-239)

KEY WORDS — Lung cancer, Second primary lung cancer, Metachronous, Multiple lung cancer, Limited operation

はじめに

人口の高齢化に伴い、原発性肺癌症例が増加している。また、検診の普及や高分解能 CT などの診断機器の進歩により早期の肺癌症例が多く発見され、外科治療によって根治するようになってきた。近年、このような症例の術後経過観察中に異時性の肺多発癌（以下、第 2 癌とする）を経験する機会が多くなってきた。今回、当院で経験した第 2 癌に対する外科治療とその成績について検討したので報告する。

対象と方法

1996 年 1 月から 2003 年 12 月までに当院で原発性肺癌に対して手術を行った患者のうち、術後経過観察中に第 2 癌が出現し、手術を行った症例を対象とした。

第 2 癌の診断基準としては Martini ら¹と Cortese ら²の診断基準がよく用いられている。組織型が同じ場合 Martini らの診断基準は① 2 年以上の間隔があるか、② carcinoma *in situ* から発生したか、③ 他肺葉に発生した場合、第 1 癌と共通のリンパ系への転移や遠隔転移が無いことを条件としている。Cortese らの診断基準は① 第 2 癌が第 1 癌の局所再発しやすい部位以外に発生しており、② 遠隔転移が無く、③ 第 2 癌が単発であること、を挙げている。今回われわれは Cortese らの診断基準を当院の第 2 癌の診断基準として用いた。

術前評価には胸・腹部 CT、頭部 MRI、骨シンチグラム検査を行い、再発・遠隔転移の無いことを確認した。

当院では、第 2 癌に対しては可能な限り小さいうちに発見し縮小手術で切除することを治療方針としている。ただし、肺葉切除によってのみ完全切除となる症例で、呼吸機能上、肺葉切除に耐えられる症例に関しては、肺葉切除を行う方針としている。

対象症例の臨床・病理学的因子を検討するとともに、第 2 癌に対する手術術式と手術成績を検討した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、全死因を対象とした。

結 果

対象期間に当院で手術した原発性肺癌は 523 例で、前述した第 2 癌の診断基準を満たした症例は 24 例であった。このうち治療拒否の 1 例と 1 秒率 40% の肺気腫症例および 84 歳の performance status 3 の症例に対しては第 2 癌に対する手術は行わなかった。21 例に手術を行っ

Table 1. Patient Characteristics

	First tumor	Second tumor
Gender		
Male		10
Female		6
Age		
Mean	73	75
Range	61-83	63-84
Reason for detection		
Chest X-ray	14	6
Chest CT	1	10
Sputum cytology	1	0
c-Stage		
I A	10	11
I B	4	5
II A	1	0
III A	1	0

CT: computed tomography.

たが、病理組織学的に第 1 癌の肺内転移による再発の可能性が非常に高いと病理医が診断した 5 例は検討の対象から除外し、残りの 16 症例を検討した。

Table 1 に手術症例の概要を示す。第 2 癌に対して手術を行った 16 症例の性別は男性 10 例、女性 6 例であった。第 1 癌手術時の年齢は 61~83 歳（平均 73 歳）で、第 2 癌の手術時の年齢は 63~84 歳（平均 75 歳）であった。第 1 癌の手術から第 2 癌の手術までの間隔は 8~86 ヶ月（平均 30.5 ヶ月）であり、手術間隔が 5 年以上の症例は 5 例であった。第 2 癌は全例術後経過観察中の外来検査で発見され、その検査内容は胸部 X 線 6 例、胸部 CT 10 例であった。また、第 2 癌の臨床病期は全例 I 期で、IA 期 11 例、IB 期 5 例であった。

Table 2 に手術内容と組織型および病理病期を示す。第 1 癌に対する術式は肺葉切除 14 例、区域切除 2 例であり、第 2 癌に対する術式は肺葉切除 4 例、区域切除 4 例、部分切除 8 例であった。肺葉切除の 4 例のうち 2 例は術中リンパ節転移が判明し、肺葉切除を行った。他の 2 例は I 期症例であったが、1 例は中葉原発、もう 1 例は右上葉の中心部に腫瘍が存在したため肺葉切除を行った。第 1 癌と第 2 癌の組織型の組み合わせは腺癌→腺癌 8 例、腺癌→扁平上皮癌 1 例、扁平上皮癌→扁平上皮癌 5 例、扁平上皮癌→腺癌 2 例であった。第 2 癌の病理病期は IA 期 13 例、IB 期 1 例、IIB 期 2 例であった。

Table 2. Surgical Procedures and Histology

	First tumor	Second tumor
Operative procedure		
Lobectomy	14	4
Segmentectomy	2	4
Wedge resection	0	8
Histological type		
Adenocarcinoma	9	10
Squamous cell carcinoma	7	6
Ad → Ad		8
Ad → Sq		1
Sq → Sq		5
Sq → Ad		2
p-Stage		
I A	8	13
I B	5	1
II B	0	2
III A	2	0
III B	1	0

Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma.

第2癌の手術に関して手術死亡・在院死亡は無かった。また、術後合併症も無かった。第2癌の手術からの5年生存率(以下、5生率)は56.8%であり(Figure 1)、生存期間中央値(以下、MST)は32ヶ月であった。また、第2癌の手術に区域切除以下の縮小手術を行った12症例の5生率は71.1%、MSTは33ヶ月であった。一方、肺葉切除を行った4症例に5年生存症例は無く、MST22ヶ月であった。

死亡症例は4例で癌死は2例であった。第2癌手術時の術中所見で肺葉切除に変更した2症例はいずれもIIB期で、再発死が1例、術後半年以内の肺炎死が1例と予後不良であった。また、第2癌に対して縮小手術を行った症例のうち2例が死亡しており、その死因は再発死1例、他病死1例であった。

考 察

人口の高齢化に伴う肺癌症例の増加、検診の普及と診断機器の進歩に伴う早期癌の発見、周術期管理の進歩、そして手術後の定期的・計画的な外来経過観察により、第2癌を発見し治療する機会が増加している。本邦では0.8~3.2%、³⁻⁶ また欧米では0.3~11.7%⁷⁻¹⁰の頻度で第2癌を認めると報告されている。

第2癌を論じる場合にもっとも問題になるのはその診断である。組織型が異なる場合は第2癌として問題無いが、組織型が同じ場合、第2癌が肺内転移による再発かの鑑別は非常に困難である。そのため第2癌の診断のためにいくつかの診断基準が提唱されてきた。一般に広く

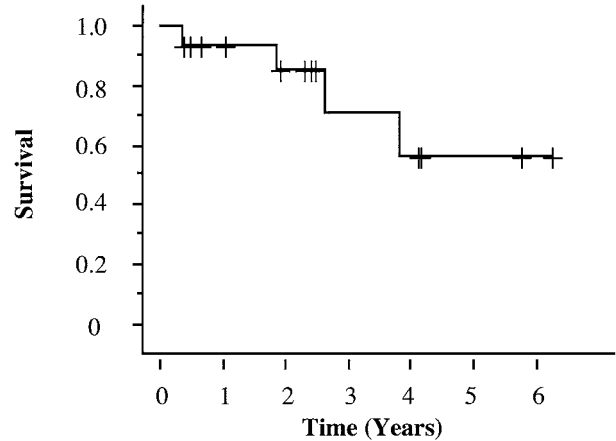


Figure 1. Survival curve for patients with metachronous multiple primary lung cancers. Zero time on abscissa represents the day of operation for the second primary lung cancer.

用いられている第2癌の診断基準はMartiniら¹の診断基準と、Corteseら²の診断基準である。Martiniらの診断基準は①2年以上の間隔があるか、②carcinoma *in situ*から発生したか、③他肺葉に発生した場合、第1癌と共通のリンパ系への転移や遠隔転移が無いことを条件としている。このうち①の2年以上の間隔は再発癌を念頭においた基準と考えられるが、今日の本邦のように小型肺癌が増加し手術成績が向上している現状では、必ずしも2年以上という期間にとらわれなくてもよいと考えたい。また、②についても肺野型の肺癌が増加している現状に合わないと考えている。一方Corteseらの診断基準は①第2癌が第1癌の局所再発しやすい部位以外に発生しており、②遠隔転移が無く、③第2癌が単発であること、を挙げている。われわれは肺野型の腺癌が増加している現状には、Corteseらの診断基準の方が適していると考えている。以上よりわれわれはCorteseらの診断基準を今回の検討に採用した。そしてこの診断基準を満たし、耐術性に問題が無く、手術に同意された症例に手術を行ってきた。最終的には切除標本の病理組織像を病理医と1例1例検討し、病理組織学的に第1癌と異なると病理医が判断した症例のみを第2癌と診断した。この過程で5例が第1癌の再発と診断された。しかし、この病理組織学的な診断方法にも限界がある。近年、組織型が同じ場合に遺伝子を調べて再発か第2癌かを鑑別する方法が報告されている。Mitsudomiら¹¹はp53遺伝子の突然変異の違いをclonal markerとして用いることで多発癌と肺内転移を鑑別できると報告している。Matsuzoeら¹²はDNA sequenceを用いてp53遺伝子の突然変異の違いを確認し、多発癌と肺内転移を鑑別できると報告し、

将来的には術前採取した検体を用いて鑑別することで治療方針決定に役立つ可能性を示唆している。

第1癌と第2癌の組織型の組み合わせについては、欧米では扁平上皮癌→扁平上皮癌の組み合わせが多いとされている。^{8,13,14} 本邦では報告により様々であるが、腺癌を中心とした組み合わせが増加していると報告しているものが多い。^{3-5,15} 以前は本邦でも中心型扁平上皮癌症例が多く、第2癌も中心型扁平上皮癌という報告¹⁶が多かったが、近年は肺野型の腺癌症例が急増しており、腺癌を中心とした組み合わせが増加している原因と考えられる。今回の当院の検討も1996年以降の症例に限ったため、最近の傾向を反映して腺癌→腺癌の組み合わせが多い結果になったと思われる。

第2癌に対する手術適応に関しては、Deschampsら⁷とMathisenら⁸は単発で、他臓器転移を認めず、切除可能な呼吸機能を有していれば手術適応であり、積極的に切除すべきと述べている。基本的にわれわれもこの意見に賛成で、耐術性に問題が無く、インフォームド・コンセントが得られれば、積極的に手術を行っている。

第2癌に対してどのような術式を選択するかは大きな問題である。基本的には第1癌の術式、患者の全身状態と残存呼吸機能、および第2癌の臨床病期を考慮するが、最終的には根治可能な術式が選択されるべきである。当院では第1癌の手術は肺葉切除のことが多く、第2癌に対しては根治可能な縮小手術を行うようにしてきた。すなわち、肺門・縦隔リンパ節転移を認めない症例では区域切除または部分切除で完全切除を行うようにし、なるべく肺葉切除→肺葉切除の組み合わせを避けるようにしてきた。幸い、当院で経験した第2癌の臨床病期は全例I期であり、約70%の症例に区域切除以下の縮小手術を行い、完全切除することができた。一方、術中所見でII期以上の進行癌であることが判明し、肺葉切除せざるを得なかった症例の予後は不良であった。肺癌に対する縮小手術に関してはGinsbergら¹⁷が非小細胞肺癌に対する無作為化比較試験を行い、縮小手術は周術期合併症の頻度や術後の呼吸機能に関しては肺葉切除と変わらないが、局所再発が多く、死亡率も高かったと報告している。また、第2癌に対する検討でも、渡邊ら⁴と千田ら¹⁸は肺葉切除を行った方が縮小手術よりも予後が良い傾向があると報告している。一方、Rosengartら¹⁴は、患者が高齢化していることを考慮し、完全切除を条件に縮小手術を念頭においた術式選択を薦めている。われわれの症例は第2癌の肺葉切除症例に進行癌が多いため単純に比較はできないが、縮小手術症例の5生率は71.1%と良好であり、縮小手術で根治可能な時期に第2癌を発見することが重要と考えている。

手術成績については、第2癌手術からの5生率は本邦

で32.9~80%、^{3-6,16,18} 欧米で23~37%^{7-9,13,14,19}と報告されている。われわれの症例の5生率は56.8%であった。いずれの報告も第1癌の手術成績とほぼ同等の成績が得られると報告している。堀之内ら⁵はその考察の中で、第2癌は第1癌の術後の定期的な経過観察の中で発見されるため、より早期の状態で十分な外科治療を行うことができ、予後は良好であると述べている。

第2癌の発見方法について述べている報告は少ない。Angelettiら⁹は第2癌のうち79%が術後の定期的な胸部X線検査で発見されたと報告している。Antakliら¹³もほとんどの症例(94.8%)が術後経過観察中の胸部X線か、胸部CTで発見されたと報告し、特に胸部CTが早期の第2癌発見につながると述べている。Adebonojoら¹⁹は第2癌全例を術後経過観察中の胸部X線写真で発見し、その78%がI期であったと報告している。三者ともに、3~6ヶ月ごとの術後の定期的な経過観察が非常に重要で、根治手術可能な無症状の第2癌を発見するためには生涯にわたる経過観察が必要であると述べている。当院の第2癌は全例術後経過観察中の胸部X線か胸部CTで発見された。当院における術後経過観察の方針は、3ヶ月ごとの診察、胸部X線撮影、腫瘍マーカーの測定であり、加えて中心型扁平上皮癌術後の患者には喀痰細胞診を行っている。また、1年ごとに胸部CTを行い、再発や第2癌の早期発見に努めている。また、腫瘍マーカーの上昇を認めた場合や血痰などの症状が出現した場合には、別に精査を行っている。このような積極的かつ計画的な術後経過観察が根治可能な臨床病期I期の第2癌の発見につながっていると考えられた。

結 論

今回の検討は症例数が少なく、結論的なことは言い難いが、第2癌の発生を念頭に置いた術後の定期的な経過観察で、縮小手術により根治が得られるような段階の第2癌を発見することが重要であると考えられた。

本研究の一部は平成16,17年度独立行政法人国立病院機構運営費交付金(臨床研究事業研究費)から援助を受けた。

REFERENCES

1. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-612.
2. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, et al. Roentgenographically occult lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:373-380.
3. 近藤和也, 門田康正. 肺の多発癌の治療. 胸部外科. 2002;55:4-9.
4. 渡邊俊明, 渡辺 敦, 小浜卓朗, 他. 肺多発癌手術症例の検討. 胸部外科. 2002;55:56-60.

5. 堀之内宏久, 山本 学, 後藤太一郎, 他. 外科治療を行った多発肺癌の臨床的検討. 胸部外科. 2002;55:45-50.
6. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:836-840.
7. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:769-778.
8. Mathisen DJ, Jensik RJ, Faber LP, et al. Survival following resection for second and third primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:502-510.
9. Angeletti CA, Mussi A, Janni A, et al. Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9:607-611.
10. 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.
11. Mitsudomi T, Yatabe Y, Koshikawa T, et al. Mutations of the p53 tumor suppressor gene as clonal marker for multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:354-360.
12. Matsuzoe D, Hideshima T, Ohshima K, et al. Discrimination of double primary lung cancer from intrapulmonary metastasis by p53 gene mutation. *Br J Cancer.* 1999;79:1549-1552.
13. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, et al. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:863-867.
14. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, et al. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:773-779.
15. 中田昌男, 伊達洋至, 河田真作, 他. 肺多発癌の臨床的検討. 肺癌. 1989;29:141-146.
16. 平野 隆, 池田徳彦, 日吉利光, 他. 原発性多発肺癌の臨床的検討. 肺癌. 1993;33:887-895.
17. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-623.
18. 千田雅之, 羽隅 透, 星川 康, 他. 肺多発癌に対する手術適応の検討. 胸部外科. 2002;55:41-44.
19. Adebajo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest.* 1997;112:693-701.