

上葉発生肺癌におけるリンパ節転移様式と 選択的縦隔リンパ節郭清の妥当性に関する検討

櫻井裕幸^{1,2}・進藤俊哉¹・松本雅彦¹

要旨 **目的**．上葉発生肺癌におけるリンパ節転移様式を評価し，選択的縦隔リンパ節郭清の妥当性につき検討した．**方法**．1986年から2003年までに当院にて切除された原発性肺癌症例中，肺門・縦隔リンパ節郭清(ND2a)が施行された上葉発生肺癌で縦隔リンパ節転移陽性であった44症例を対象とし，リンパ節転移様式を調査した．**結果**．右上葉発生14症例のうち上縦隔領域リンパ節転移は12例に認められ，下縦隔領域への転移は4例に認められた．スキップ転移は1例で，上縦隔領域リンパ節への転移であり，下縦隔領域へのスキップ転移はなかった．左上葉に関して，上区発生肺癌(22症例)では上縦隔・大動脈領域リンパ節転移は21例に認められ，下縦隔領域リンパ節転移は2例に認められた．スキップ転移は9例に認められ，いずれも大動脈領域への転移であった．舌区発生肺癌(8症例)では上縦隔・大動脈領域リンパ節転移は5例に認められ，下縦隔領域へは7例に認められた．スキップ転移は1例に認められ，multiple stationとして上縦隔・下縦隔領域へ転移を認めていた．**結論**．右上葉および左上葉上区発生肺癌はそのリンパ節転移様式から，肺門および上縦隔領域リンパ節が術中迅速病理診断にて転移陰性であれば，下縦隔領域リンパ節郭清を省略できる可能性が示唆された．(肺癌．2005;45:711-716)

索引用語 スキップ転移，選択的縦隔リンパ節郭清，外科切除

Mode of Lymph Node Metastases and Validity of Elective Mediastinal Lymph Node Dissection in Patients With Cancer of the Upper Lobes of the Lung

Hiroyuki Sakurai^{1,2}; Shunya Shindo¹; Masahiko Matsumoto¹

ABSTRACT **Objective.** We investigated the mode of lymph node metastases and the validity of elective mediastinal lymph node dissection in patients with cancer of the upper lobes of the lung. **Methods.** Among patients with primary lung cancer resected in our hospital from 1986 to 2003, 44 patients with resected lung cancer located in upper lobes and pathological N2 disease after mediastinal and hilar lymph node dissection (ND2a) analyzed with regard to the mode of lymph node metastases. **Results.** Of 14 patients with lung cancer of right upper lobe, there were 12 patients with mediastinal superior region metastases and 4 patients with mediastinal inferior region metastases. Skip metastasis was seen in one patients, who had metastasis to the superior mediastinal region. There were no patients with skip metastasis to the inferior mediastinal region. With regard to 30 patients with lung cancer of the left upper lobe, among 22 patients with lung cancer of upper division of the left upper lobe, there were 21 patients with superior and aortic region mediastinal lymph node metastases and 2 patients with inferior region mediastinal lymph node metastases. Skip metastasis was seen in 9 patients, who all had aortic region mediastinal node metastases. Among 8 patients with lung cancer of the lingular division, there were 5 patients with superior and aortic mediastinal region lymph node metastases and 7

¹山梨大学医学部第2外科；²現 山梨県立中央病院外科．
別刷請求先：櫻井裕幸，山梨県立中央病院外科，〒400-0027 山梨県甲府市富士見1-1-1．

¹Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Japan; ²Department of Surgery, Yamanashi Prefectural Central Hospital, Japan.

Reprints: Hiroyuki Sakurai, Department of Surgery, Yamanashi Prefectural Central Hospital, 1-1-1 Fujimi, Kofu, Yamanashi 400-0027, Japan.

Received April 20, 2005; accepted July 8, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

patients with inferior mediastinal region metastases. Skip metastasis was seen in one patient, who had multiple station mediastinal lymph node metastases to both the superior and inferior regions. **Conclusion.** According to the mode of lymph node metastases, mediastinal lymph node dissection of the inferior region can be omitted in patients with lung cancer of the right upper lobe or the upper division of the left upper lobe, if hilar and superior/aortic mediastinal lymph nodes have no metastases on the intraoperative frozen section(*JJLC*. 2005;45:711-716)

KEY WORDS Skip metastasis, Elective mediastinal lymph node dissection, Surgery

はじめに

肺癌に対する外科切除術式として、肺門・縦隔リンパ節郭清を伴う肺葉切除術が標準的に推奨されている¹⁻³。リンパ節郭清において、リンパ節転移の有無は手術中に郭清されている時点では明らかでないことが多く、そのためリンパ節転移の可能性があるとして施行されている。その結果、リンパ節転移陰性の場合、本来摘出する必要がなかったリンパ節を摘出したことになる。これまで、上葉発生肺癌におけるリンパ節転移様式からみた、いわゆる選択的縦隔郭清がいくつかの報告で示唆されてきた^{4,5}。

今回我々は、上葉発生肺癌におけるリンパ節転移様式を調査し、選択的縦隔リンパ節郭清の妥当性につき検討した。

対象と方法

1986年1月から2003年12月までの17年間に当院にて切除された原発性肺癌334例中、肺門・縦隔リンパ節郭清(ND2a)が施行された上葉発生肺癌で縦隔リンパ節転移陽性であった44症例(13%)を対象とした。これはND2aが施行された上葉発生肺癌120例中の36%に相当した。これら44症例において診療録より臨床病理学的事項を調査した。全症例の臨床病理学的要旨をTable 1に示した。病変の局在に関しては、左上葉は上区と舌区に分類し検討した。さらに両側上葉の区域ごと、腫瘍発生が中枢であるか末梢であるか、および胸膜侵襲の程度についてもそのリンパ節転移様式に相違があるかどうかを検討した。腫瘍発生における“末梢”とは亜区域支以降の気管支または細気管支に発生したものとした⁶。

リンパ節転移の部位に関しては、Narukeら⁷のlymph node mappingに基づき分類された。肺内・肺門リンパ節陰性で縦隔リンパ節陽性を示す場合、“スキップ転移”とみなした。さらに、下縦隔領域リンパ節に関しては、#8番および#9番はサンプリングされた症例があるもののいずれも転移を示した症例はなかったため、#7番のみをその検討の対象にした。

各因子の比較には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意とみなした。

Table 1. Clinicopathological Characteristics of Patients With Lung Cancer of Upper Lobes

Characteristics	N0 or N1 disease (n = 76)	N2 disease (n = 44)
Age (year)		
Range	34-82	48-78
Mean	65.3	65.0
Gender		
Men/Women	44/32	28/16
Site of the tumor		
Right	22 (29%)	14 (32%)
Left	54 (71%)	30 (68%)
Upper division	39	22
Lingular division	15	8
Mode of operation		
Lobectomy	66 (87%)	35 (80%)
Bilobectomy	2 (3%)	1 (2%)
Pneumonectomy	8 (10%)	8 (18%)
Curability		
Complete	76 (100%)	43 (98%)
Incomplete	0 (0%)	1 (2%)
Histology		
Adenocarcinoma	54 (70%)	20 (46%)
Squamous cell carcinoma	18 (24%)	19 (43%)
Small cell carcinoma	2 (3%)	4 (9%)
Large cell carcinoma	2 (3%)	1 (2%)
T factor		
T1	38 (50%)	10 (23%)
T2	28 (37%)	24 (55%)
T3	10 (13%)	9 (20%)
T4	0 (0%)	1 (2%)
Tumor size (cm)		
Range	1.0-7.0	1.5-7.5
Mean	3.5	4.0
Number of dissected lymph node		
Range	9-49	11-59
Mean	26.2	25.4

結 果

右上葉発生14例に関して、その転移の様式をTable 2に示した。上縦隔(#1~4番)領域リンパ節への転移は12例に認められ、上縦隔のsingle-station転移は5例であった。また、下縦隔リンパ節への転移は4例で、下縦

Table 2. Lymph Node Metastases in 14 Patients With Lung Cancer of Right Upper Lobe

	Region	Metastases [Skip]	
		N2	N2 single-station metastases [Skip]
N2 (Mediastinal)	Superior (#1-4)	12 [1]	5 [1]
	Inferior (#7)	4 [0]	2 [0]
N1 (Hilar)	Hilar-intrapulmonary	13	

Table 3. Lymph Node Metastases in 13 Patients With Lung Cancer Based on Each Segment of Right Upper Lobe

Segment of RUL	Metastases		
	Superior (#1-4) N2 [skip]	Inferior (#7) N2 [skip]	Hilar N1
Apical (S ¹) n = 1	1 [0]	1 [0]	1
Posterior (S ²) n = 8	7 [1]	1 [0]	7
Anterior (S ³) n = 4	4 [0]	0 [0]	4

RUL: right upper lobe.

Table 4. Lymph Node Metastases in 30 Patients With Lung Cancer of Left Upper Lobe

Region	Metastases [Skip]		N2 single-station metastases [Skip]		
	Upper division (n = 22)	Lingular division (n = 8)	Upper division (n = 22)	Lingular division (n = 8)	
N2 (Mediastinum)	Superior (#1-4)	8 [0]	3 [0]	1 [0]	0 [0]
	Aortic (#5-6)	20 [9]	5 [1]	12 [7]	0 [0]
	Inferior (#7)	2 [0]	7 [1]	1 [0]	3 [0]
N1 (Hilar)	Hilar-intrapulmonary	13	7		

隔領域の single-station 転移は 2 例であった。右上葉肺癌 14 例のうち、スキップ転移は 1 症例(7%)に認められ、上縦隔への single-station 転移の症例であった。中枢側に発生した 1 症例を除いた 13 症例におけるその発生区域ごとのリンパ節転移様式を Table 3 に示した。

左上葉発生 30 例に関して、その転移様式を、上区・舌区に分けて、Table 4 に示した。上区発生肺癌 22 例中、上縦隔・大動脈領域縦隔リンパ節転移陽性例は 21 例、下縦隔リンパ節転移陽性例は 2 例であった。舌区発生肺癌 8 例中、上縦隔・大動脈領域リンパ節転移陽性例は 5 例、下縦隔リンパ節転移陽性例は 7 例であった。上区発生肺癌のうち、上縦隔・大動脈領域の single-station 転移は 13 例、下縦隔領域の single-station 転移は 1 例であった。舌区発生肺癌のうち、上縦隔・大動脈領域の single-

station 転移はなく、下縦隔領域の single-station 転移は 3 例認めた。スキップ転移は上区発生肺癌では 9 例(41%)で、すべて大動脈領域リンパ節への転移であった。舌区発生肺癌では 1 例(13%)に認め、上縦隔・大動脈領域と下縦隔リンパ節に転移を認めていた。また、左上葉区域ごとのリンパ節転移様式(中枢発生 2 症例および区域間にまたがる腫瘍径 7.0 cm の 1 症例を除いた 27 症例)を Table 5 に示した。

病理組織学的にスキップ転移は腺癌 20 例中 5 例(10%)、扁平上皮癌 19 例中 5 例(26%)、小細胞癌 4 例中 0 例(0%)、大細胞癌 1 例中 1 例(100%)であった。腫瘍の局在(中枢発生か末梢発生か)および胸膜侵襲の程度とスキップ転移の頻度を Tables 6, 7 に示した。腫瘍の局在および胸膜侵襲の程度とリンパ節転移様式にお

Table 5. Lymph Node Metastases in 27 Patients With Lung Cancer Based on Each Segment of Left Upper Lobe

Segment of LUL	Metastases		
	Superior (#1-4) and aortic (#5-6) N2 [skip]	Inferior (#7) N2 [skip]	Hilar N1
Apical posterior (S ¹⁺²) n = 11	11 [4]	0 [0]	7
Anterior (S ³) n = 8	7 [4]	1 [0]	4
Lingular (S ⁴⁺⁵) n = 8	5 [1]	7 [1]	7

LUL: left upper lobe.

Table 6. Incidence of Skipping Metastases According to the Location of Lung Cancer

Location of primary tumor	Skip metastasis (%)	p value
Central (n = 7)	1 (14%)	0.54
Peripheral* (n = 37)	10 (27%)	

* Peripheral lung cancer was defined as occurring from subsegmental or other distal bronchi.

Table 7. Incidence of Skipping Metastases According to Pathological Pleural Involvement of Lung Cancer

P factor	Skipping metastasis (%)
P0 (n = 19)	5 (26%)
P1 (n = 11)	3 (27%)
P2 (n = 5)	0 (0%)
P3 (n = 9)	3 (33%)

Table 8. Review of the Literatures of Incidence of Subcarinal (#7) Lymph Node Metastasis Without Hilar Lymph Node Metastasis in N2 Disease of Upper Lobes of the Lung

Author (year)	RUL (number)	LUL (number)
Takizawa et al (1997) ⁷	0% (0/20)	0% (0/23)
Okada et al (1998) ⁸	0% (0/48)	0% (0/30)
Graham et al (1999) ⁵	8% (1/12)	0% (0/18)
Asamura et al (1999) ⁹	0% (0/54)	3% (1/34)*; Upper division of LUL
Misthos et al (2004) ⁶	0% (0/40)	0% (0/38)
Riquet et al (2005) ¹	12% (8/69)	3% (2/64)
Present study	0% (0/14)	0% (0/22); Upper division of LUL
Total	3% (9/257)	1% (3/229)

RUL: right upper lobe; LUL: left upper lobe.

*It was not described whether one patient with subcarinal lymph node metastasis had hilar lymph node metastasis or not.

ける統計学的相違を認めなかった。

考 察

肺癌手術におけるリンパ節郭清は転移の可能性を考慮してなされ、肺門・縦隔リンパ節郭清(いわゆるND2a)が通常施行される郭清である。リンパ節転移の有無は術前および術中において正確に把握することは困難で、切除された標本の病理学的検索において初めてリンパ節転移が診断されることもしばしばである^{8,9}。一方で、腫瘍の局在によってリンパ節転移様式に相違があることも知られており^{4,5,9-11}。リンパ節郭清の一部省略もしくは選択的になされうる可能性が報告されてきた^{4,5}。縦隔リンパ節郭清に関しては、乳び胸、出血、気管支断端瘻の潜

在的リスクと関連するともいわれており、不要な郭清であれば省略されるべきと思われる^{12,13}。

左右上葉肺(左側は特に上区)発生肺癌では、縦隔リンパ節転移(N2リンパ節転移)として上縦隔領域リンパ節へ高頻度に認められ、特にスキップ転移として単独に下縦隔領域へ転移を認めることはきわめてまれであるといわれている^{4,5}。逆に、下縦隔領域にリンパ節転移を認める場合、multiple stationとして転移が存在することがほとんどである⁵。こうした結果から、Asamuraら⁵は右葉および左上区域発生肺癌の手術において、術中、上縦隔領域リンパ節が転移陰性と判断されれば、下縦隔領域リンパ節郭清を省略しようと主張し、同様にOkadaら⁴は上葉発生肺癌手術において、肺門および上縦隔領

域リンパ節転移陰性であれば、下縦隔領域リンパ節郭清は必ずしも必要ではないと報告している。本研究においても、肺門および上縦隔領域にリンパ節転移陰性であった症例で下縦隔リンパ節(#7 番リンパ節)に転移を認めた症例はなかった。しかしながら、肺門リンパ節転移陽性例では、上縦隔領域リンパ節転移陰性で、下縦隔リンパ節に転移を認める症例が存在し、その頻度は右上葉で13例中2例(15%)、左上葉上区で13例中1例(8%)、舌区で7例中3例(43%)であった。

また、両上葉肺の各区域間においてもリンパ節転移様式の相違を調査したが、右上葉の区域間に明らかな差を認めず、一方、左上葉においても上区域内での区域(S^{1+2} , S^3)間に明らかな差を認めなかった。この事項に関しては、最近のWatanabeらの報告での区域間におけるリンパ節転移様式に相違を認めないとする結果と一致するものであった。¹³

過去に報告された右上葉および左上葉(とくに上区)に原発する肺癌の単独での下縦隔領域(#7 番リンパ節)へのリンパ節転移、すなわち、#7番リンパ節へのsingle stationとしてのスキップ転移の頻度をTable 8に示す。多くの報告にて#7番リンパ節へのsingle stationとしてのスキップ転移の頻度はきわめて低かった。しかしながら、最近のRiquetら¹¹の報告では上葉発生肺癌の中で、single stationとして#7番リンパ節へのスキップ転移の頻度が、他の報告と比して高かった。彼らはその報告の中で、#7番リンパ節郭清を省略すべきでないと主張している。彼らの報告で、なぜ#7番リンパ節へのスキップ転移頻度が高かったのか理由は明らかではないが、リンパ節郭清の程度が関与している可能性があるかもしれない。

左上葉肺癌における区域別でのリンパ節転移様式において、Asamuraら⁵の報告ではN2上区発生肺癌の2.9%がsingle stationとして#7番リンパ節への転移を認めていたのに対し、舌区発生肺癌では40%がsingle stationとして#7番リンパ節への転移を認め、舌区においては#7番リンパ節は最も転移頻度の高い縦隔リンパ節stationであったと報告している。本研究においても舌区発生肺癌は上縦隔・大動脈領域よりむしろ下縦隔領域(#7 番リンパ節)への転移頻度の方が高かった。

病理組織学的な転移様式の相違に関しては、本研究ではスキップ転移の頻度は腺癌と扁平上皮癌との間でほぼ同様であり差はなかった。Asamuraら¹⁴は腫瘍径3cm以下の非小細胞癌切除症例を対象とした検討において、扁平上皮癌はスキップ転移の頻度が低いと報告している。本研究において、スキップ転移を呈した扁平上皮癌はすべて腫瘍径が3cmより大きく、扁平上皮癌においてはその腫瘍径とスキップ転移の頻度との間に相関関係

があるかもしれない。また、本研究において、腫瘍発生の局在(中樞か末梢か)および胸膜侵襲の程度はスキップ転移との相関をもたなかった。

結論として、本検討および過去の報告例を加味すれば、右上葉および左上葉上区発生肺癌は肺門および上縦隔領域リンパ節が術中迅速病理診断にて転移陰性であれば、下縦隔リンパ節への転移頻度はきわめて低く、下縦隔リンパ節郭清を省略できる可能性が示唆された。左上葉舌区発生肺癌は下縦隔領域リンパ節への転移頻度は高く、省略されるべきではないと思われた。今後 prospective studyにより検証される必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第57回日本胸部外科学会定期学術集会(2004年10月、札幌)において発表した

REFERENCES

- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-622.
- Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1249-1250.
- Wu Y, Huang ZF, Wang SY, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;36:1-6.
- Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:949-953.
- Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:1102-1111.
- Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus(scar)in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:365-373.
- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:832-839.
- Gaer JA, Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4:207-210.
- Takizawa T, Terashima M, Koike T, et al. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:248-252.
- Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, et al. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1021-1025.
- Riquet M, Assouad J, Bagan P, et al. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:225-233.

- 12 . Bollen EC, van Duin CJ, Theunissen PH, et al. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55:961-966.
- 13 . Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, et al. The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:106-109.
- 14 . Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1125-1134.
- 15 . Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:246-251.
- 16 . Misthos P, Sepsas E, Athanassiadi K, et al. Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:502-508.