

異時性肺癌に対する外科治療成績

小野憲司¹・杉尾賢二¹・安田 学¹・菅谷将一¹・
浦本秀隆¹・花桐武志¹・安元公正¹

要旨—— **目的.** 異時性肺癌は根治性とともに残存肺機能を考慮した上で術式を決定しなければならない。当科で経験した異時性肺癌の臨床的背景因子と術式、予後を検討した。**対象と方法.** 1994年4月から2005年12月までに原発性肺癌切除例815例のうち、異時性肺癌と診断し外科的治療を行った22例(2.7%)を対象とした。**結果.** 第一癌では、病理病期IA期11例、IB期5例、IIB期1例、IIIA期4例、IV期1例であり、第二癌では、IA期14例、IB期3例、IIB期2例、IIIA期1例、IIIB期2例であった。平均最大腫瘍径は第一癌が31.8(12~77)mm、第二癌は19.3(5~50)mmと第二癌で有意に小さかった($p=0.001$)。第一癌の術式は全例肺葉切除以上であったが、第二癌では残存肺機能を考慮し、15例で縮小手術を行った。第二癌術後の5年生存率は63.9%であり、第二癌の病理病期別5年生存率は、IA期で92.9%、IB期以上で0%と、IA期の症例で有意に予後良好であった($p<0.001$)。**結論.** 異時性肺癌においても病理病期IA期の症例は極めて良好な治療成績が得られるため、早期発見のためにも慎重な術後フォローアップとともに、全身状態や残存肺機能の基準を満たせば積極的に手術を行うべきと考えられる。(肺癌, 2007;47:239-244)

索引用語—— 異時性肺癌, 治療, 予後

Surgical Treatment for Metachronous Lung Cancers

Kenji Ono¹; Kenji Sugio¹; Manabu Yasuda¹; Masakazu Sugaya¹;
Hidetaka Uramoto¹; Takeshi Hanagiri¹; Kosei Yasumoto¹

ABSTRACT—— **Objective.** Surgical treatment for metachronous lung cancers should be determined based on curability as well as residual pulmonary function. We reviewed the clinicopathological background, surgical procedure, and corresponding prognoses of patients with metachronous lung cancers. **Patients.** Of 815 consecutive patients who underwent pulmonary resection for primary lung cancer between April 1994 and December 2005, 22 patients (2.7%) were found to have metachronous lung cancers. **Results.** The first primary cancer was p-stage IA in 11 patients, p-stage IB in 5, p-stage IIB in 1, p-stage IIIA in 4, and p-stage IV in 1. The second primary cancer was p-stage IA in 14 patients, p-stage IB in 3, p-stage IIB in 2, p-stage IIIA in 1, and p-stage IIIB in 2. Average maximal tumor diameter of the first primary cancer (31.8 mm; 12-77 mm) was greater than that of the second primary cancer (19.3 mm; 5-50 mm) with statistical significance ($p=0.001$). The surgical procedures for the first primary cancer were lobectomy or more extensive resection in all patients, while those for the second primary cancer were limited operation in 15 patients in order to retain residual pulmonary function. The 5-year survival rate after the second resection was 63.9%. When patients were classified into 2 groups by the pathological stage of the second primary cancer, the 5-year survival rate of patients with a second primary cancer of p-stage IA (92.9%) was greater than that of patients with the second primary cancer of p-stage IB or more advanced diseases (0%), with a significance level of $p<0.001$. **Conclusion.** Patients

¹産業医科大学第2外科.

別刷請求先: 小野憲司, 産業医科大学第2外科, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 (e-mail: kenji2a@med.uoeh-u.ac.jp).

¹Second Department of Surgery, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

Reprints: Kenji Ono, Second Department of Surgery, School of

Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan (e-mail: kenji2a@med.uoeh-u.ac.jp).

Received December 25, 2006; accepted February 28, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

with the second primary cancer of p-stage IA can have a favorable outcome even when they have metachronous lung cancers. Thus we conclude that careful follow up should be continued after the first pulmonary resection, and moreover an aggressive surgical treatment is recommended as long as their performance status or residual pulmonary function allows. (*JJLC*. 2007;47:239-244)

KEY WORDS — Metachronous lung cancers, Surgical treatment, Prognosis

はじめに

近年肺癌は、各種画像診断の向上に伴う早期発見例の増加や集学的治療の向上により、長期生存する症例が増えてきている。その術後経過観察中には残存肺に新たな第二癌の発生を経験することもあり、多発肺癌か肺内転移かの診断が困難な症例や、それらの治療方針に難渋する症例も少なくはない。特に、異時性肺癌の外科治療は、根治性を十分に考慮することはもとより、術後残存肺機能も考慮した上でその術式を決定しなければならず、それらの診断および治療は非常に重要である。

そこで今回我々は当科で経験した異時性肺癌症例について、臨床病理学的背景因子と術式、予後について検討した。

対象と方法

1994年4月から2005年12月までに産業医科大学第2外科において手術を施行した原発性肺癌切除症例は815例であり、そのうち、Martiniらの定義¹ (Table 1)により、異時性肺癌と診断した症例は22例(2.7%)であった。男性16例、女性6例であり、第一癌の平均年齢は65.8(46~76)歳、第二癌の平均年齢は70.2(50~81)歳であった。第一癌手術日から第二癌手術日までの期間は、平均1619(376~4410)日であった。組織型別にみると、同一組織型は18例であり、腺癌14例、扁平上皮癌4例であった。異なる組織型は4例であり、扁平上皮癌と腺癌が1

例、扁平上皮癌と小細胞癌が1例、扁平上皮癌と大細胞癌が2例であった。これらの症例において、臨床病理学的背景因子と術式、予後について、その臨床的特徴を検討した。生存期間は各々手術日を起点とし、Kaplan-Meier法により生存曲線を求め、予後の差の検定にはlog-rank testを用いた。また、2群間の比較はt検定を用い、いずれの検定においても $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

臨床病理学的背景因子、術式、予後をTable 2に示す。第一癌の病理病期は、IA期11例、IB期5例、IIB期1例、IIIA期4例、IV期1例であり、第二癌では、IA期14例、IB期3例、IIB期2例、IIIA期1例、IIIB期2例であった。平均最大腫瘍径は第一癌が31.8(12~77)mmであったのに対し、第二癌では19.3(5~50)mmと第二癌において有意に小さかった($p = 0.001$)。また、2cm以下の腺癌における野口分類は第一癌でType C 3例、Type D 1例、Type F 2例であり、第二癌ではType A 1例、Type B 4例、Type C 3例、Type E 1例、Type F 2例であった。手術術式は、標準術式である肺葉切除を基本としているため、第一癌の術式は、いずれも肺葉切除以上であったのに対し、第二癌で肺葉切除を行った症例は7例であった。その他15例は縮小手術であり、臨床的リンパ節転移を伴わない最大腫瘍径10mm以下の末梢小型肺癌9例に対して積極的縮小手術を行った。22例全例完全切除であった。

第二癌術後の5年生存率は63.9%であり(Figure 1)、他病死を3例に認め、死因はいずれも肺炎であった。また、今回異時性肺癌と診断した症例の予後は、第一癌の病理病期には規定されず(Figure 2)、第二癌の病理病期と相関していた(Figure 3)。

第二癌術後の最大腫瘍径別の5年生存率は最大腫瘍径20mm以下が92.9%であるのに対し、最大腫瘍径21mm以上ではいずれも4年以内に死亡しており、最大腫瘍径21mm以上の症例では有意に予後不良であった(Figure 4)。また最大腫瘍径10mm以下で臨床的リンパ節転移を伴わない症例に対し積極的縮小手術を行っているが、これら9例の5年生存率は100%であり予後良好

Table 1. Criteria for Diagnosis of Multiple Primary Lung Cancers

Metachronous tumors

- A. Histology different
- B. Histology the same, if
 1. free interval between cancers at least 2 years or
 2. origin from carcinoma in situ or
 3. second cancer in different lobe or lung, but:
 - a. no carcinoma in lymphatics common to both
 - b. no extrapulmonary metastasis at time of diagnosis

(Martini N et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.)

Table 2. Clinicopathological Feature, Surgical Procedure and Prognosis

Case	Age	First cancer					Second cancer					Prognosis	Criteria	
		Histology	p-stage	Tumor size (mm)	Noguchi	Surgical procedure	Histology	p-stage	Tumor size (mm)	Noguchi	Interval (days)			Surgical procedure
1	46	ad	IA	25×25	-	LLL	ad	IA	6×4	B	1124	PartRU *	A	B-1
2	76	ad	IIIA	18×18	D	RUL	ad	IA	9×8	F	663	LS ⁶ seg *	A	B-3
3	58	ad	IA	20×18	C	LUL	ad	IA	5×3	B	4410	RUL	A	B-1
4	73	ad	IB	45×35	-	RUL	ad	IA	10×5	C	924	PartLU *	A	B-1
5	55	ad	IIIA	38×32	-	LUL	ad	IA	17×12	B	2737	RUL	A	B-1
6	60	ad	IA	15×13	F	RUL	ad	IA	9×8	B	1403	PartLU *	A	B-1
7	56	ad	IA	26×24	-	RUL	ad	IA	18×15	F	2196	RML	A	B-1
8	65	ad	IA	17×13	F	RUL	ad	IA	8×7	C	1858	RS ⁶ seg *	A	B-1
9	57	ad	IIIA	34×24	-	RUL	ad	IA	10×10	A	903	PartRL *	A	B-1
10	73	ad	IIB	12×7	C	RUL	ad	IA	6×4	E	387	PartLL *	A	B-3
11	69	ad	IA	25×10	-	RUL	ad	IA	9×5	C	376	Lbasalseg *	A	B-3
12	67	sq	IB	35×25	-	LLL	sq	IA	16×15	-	2564	RML	A	B-1
13	62	sq	IA	24×23	-	LUL	sq	IA	8×7	-	1132	PartRU *	A	B-1
14	63	ad	IB	70×60	-	LLL	ad	IB	50×30	-	3295	RLL	CD	B-1
15	63	sq	IA	15×5	-	RUL	sq	IB	32×24	-	2075	LLL	CD	B-1
16	71	sq	IA	25×25	-	RUL	ad	IIB	45×40	-	3764	LS ¹⁻³ seg	CD	A
17	74	ad	IA	20×18	C	RLL	ad	IIIA	25×18	-	576	PartLL	CD	B-3
18	76	sq	IA	20×15	-	RUL	sm	IIIB	30×25	-	1288	PartRL	CD	A
19	69	la	IB	77×69	-	LUL	sq	IIIB	39×24	-	868	RUL	CD	A
20	72	sq	IIIA	55×45	-	LUL	sq	IA	18×14	-	1673	RS ⁶ seg	PD	B-1
21	70	ad	IV	50×36	-	RMLL	ad	IB	35×21	-	476	LS ⁶ seg	PD	B-3
22	72	la	IB	33×24	-	RUL	sq	IIB	23×18	-	921	PartRL	PD	A

ad: adenocarcinoma, sq: squamous cell carcinoma, la: large cell carcinoma, sm: small cell carcinoma, Noguchi: Noguchi's classification, Interval: interval between resections, RUL: right upper lobectomy, RML: right middle lobectomy, RLL: right lower lobectomy, RMLL: right middle and lower bilobectomy, LUL: left upper lobectomy, LLL: left lower lobectomy, LS⁶seg: left S⁶ segmentectomy, RS⁶seg: right S⁶ segmentectomy, LS¹⁻³seg: left upper division segmentectomy, Lbasalseg: left basal segmentectomy, PartRU: partial resection of right upper lobe, PartRL: partial resection of right lower lobe, PartLU: partial resection of left upper lobe, PartLL: partial resection of left lower lobe.

*: intentional limited resection.

A: alive, CD: cancer death, PD: pneumonia death.

Criteria: Martini's criteria.

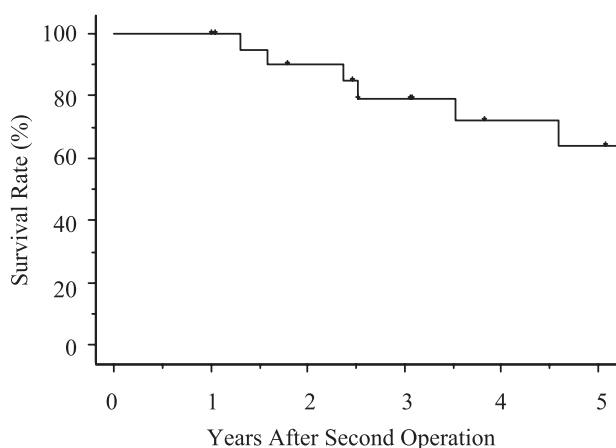


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve after second pulmonary resection in metachronous lung cancer.

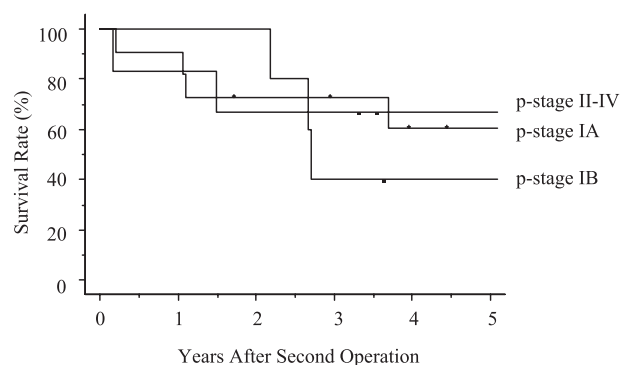


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves after second pulmonary resection according to the pathological stage of the first pulmonary lesion in metachronous lung cancer.

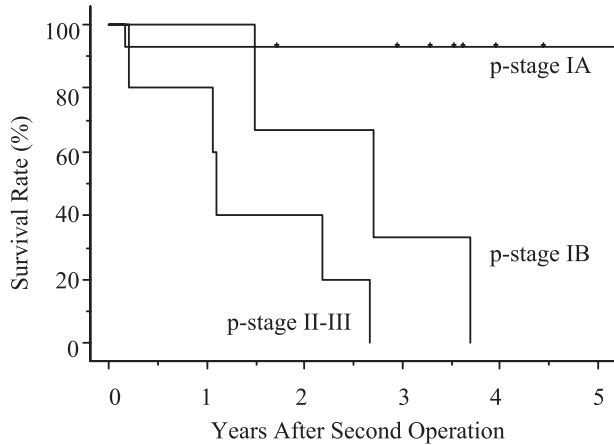


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves after second pulmonary resection according to the pathological stage of the second pulmonary lesion in metachronous lung cancer.

であった。

考 察

近年の各種画像診断法や内視鏡診断法の進歩に伴い、肺癌の早期発見症例の増加や集学的治療の向上による無再発期間の延長や予後が向上してきている。そのような中、長期生存する症例も増加してきており、それとともに、術後経過観察中に第二癌を発見する症例を経験することも多くなってきている。

多発肺癌の頻度は諸家の報告によると、同時性が0.7~9.4%、異時性が0.6~20.4%¹⁻⁸と診断基準が統一されていないこともあり、その発生頻度にはばらつきがある。多発肺癌か肺内転移かの鑑別は困難な症例も多く、その診断基準は、多くの施設において基本的にはMartiniらの定義¹に基づいて行われている。しかしながら、それだけでは不十分とし、病理組織像や治療後の再発形式、さらにはp53を中心とした遺伝子解析なども用いられている。⁹⁻¹² 今回の検討ではMartiniらの定義に基づいて異時性肺癌と診断したが、第二癌術後の予後が第一癌の病理病期ではなく第二癌の病理病期に規定されていたことから異時性肺癌の診断は概ね正しかったと思われる。

一般的に異時性肺癌は予後不良であるとの報告が多いが、当科で経験した異時性肺癌22例の5年生存率は、第二癌術後で63.9%であり(Figure 1)、第二癌術後の病理病期別5年生存率はIA期で92.9%と良好であったが、IB期では4年以内に、II期以上では3年以内に死亡していた。第一癌および第二癌とも術死および在院死は認めなかったが、死亡した9例のうち、肺炎による死亡を3例に認めている。いずれも軽快退院後に肺炎を発症しており、術後60日目、術後546日目、術後800日目に死亡

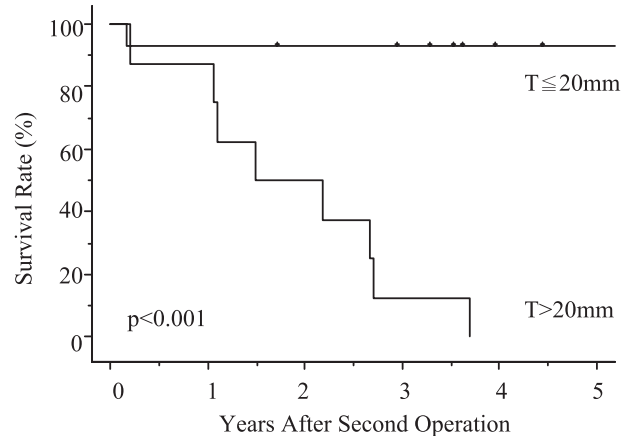


Figure 4. Kaplan-Meier survival curves after second pulmonary resection according to the tumor size of the second pulmonary lesion in metachronous lung cancer.

している。いずれも70歳以上と高齢で、消極的縮小手術例であり、第二癌術前のperformance statusが2の症例、術後予測肺機能でFEV_{1.0}/m²が少ない症例が含まれていた。

また、最大腫瘍径20mm以下の14例はいずれも病理病期IA期であり、1例に他病死を認めた以外13例は生存しているのに対し、最大腫瘍径21mm以上の8例全例が4年以内に死亡しており、そのうち、6例は原病死であった。最大腫瘍径20mm以下の症例は有意に予後良好であった(Figure 4)。腫瘍径と予後との相関はこれまでも報告されており、^{13,14} Ishidaら¹⁵は3cm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と報告している。そのため、より腫瘍径の小さい段階での発見に努めることは、リンパ節転移を伴わないI期症例を発見することにつながり、より早い病期での治療が行えるため予後の向上につながるものと考えられることより、嚴重なフォローアップのもと、より小さい腫瘍径での発見が重要と思われる。

肺葉切除時における術後残存肺機能の予測には、基本的には、切除肺葉のうちで機能している区域支数¹⁶または亜区域支数¹⁷を画像所見と気管支鏡所見から算定し、これに肺機能値を配分することによって評価されている。我々の術後予測残存肺機能の評価法は、Aliらの式¹⁶を用いて、肺換気血流シンチグラムに基づく左右肺機能比を考慮している。具体的には、術後予測残存肺活量が800ml/m²以上、かつ1秒量が600ml/m²以上となるように術式を選択している。第二癌で手術を施行した22例中、7例で肺葉切除を行っているが、いずれの症例においても重篤な術後呼吸器合併症や呼吸不全は生じていない。しかしながら、術後予測残存肺機能は、特に対側肺

の手術時において実際の肺機能に比べ過大評価される傾向にあったり、左上葉切除後の残存左下葉は著しい肺血流の低下を生じたりなどが報告されており^{18,19} 術後残存肺機能をできるだけ多く残すことが術後の重篤な合併症の予防につながるものと考えられる。

また、今回 CT 上、第二癌の最大腫瘍径 10 mm 以下で画像上明らかなリンパ節転移を伴わない 9 例に対し積極的縮小手術を行った。平均観察期間 4.2 年でいずれも無再発生存であり、5 年生存率 100% であった。第二癌の術式の選択に関しては、術後残存肺機能の温存が根治性ととも重要な因子となってくる。そのため、腫瘍径が小さく、リンパ節転移を伴わない症例では肺機能温存の観点からも縮小手術の適応となりうる可能性がある。特に thin-section CT で ground-glass opacity (GGO) として描出されるような病変は、GGO の割合が多いほど再発や転移が少なく²⁰ また GGO の割合が 50% 以上の症例ではリンパ節転移や血管浸潤が有意に少なかった²¹ との報告からも、縮小手術の適応となりうるものと思われる。今回の検討において、第一癌術後に第二癌が発生するまでの期間は平均約 4 年 6 ヶ月であり、5 年以内の発生が 14 例 (63.6%)、5 年以上が 8 例 (36.4%) であったが、10 年以上経過してからの発生も 2 例 (9.1%) に認めた。また、第一癌術後 15 年経過してから第二癌が発生したとの報告もあり¹⁵ 肺癌術後のフォローアップは、再発の確認目的とともに、異時性肺癌も念頭に置いた長期的なフォローアップが必要である。それにより、肺癌術後に再発や第二癌を早期に発見できれば予後が向上する可能性がある。しかし、どのような経過観察法がよいかの大規模な比較試験はないが、肺癌切除症例において 3 ヶ月ごとに胸部単純 X 線と 6 ヶ月ごとの気管支鏡および胸腹部 CT 検査で、再発病巣を無症状のうちに発見することにより予後を改善するという報告²² とともに、定期的な検査の必要はないとする報告²³ や、第二癌の発見という観点から、術後 1 年ごとの胸部 CT 検査は医療経済的にも有用であるとする報告²⁴ などがある。一般的に術後フォローアップは再発の早期発見を主な目的としており、ほとんどの施設で術後 5 年間を目標に行っている。第二癌が発生する頻度は決して高いとは言えないが、今回の検討から、その 36.4% が 5 年以上経過して発生していることも考慮に入れての経過観察が必要であり、早期発見に努める必要がある。

REFERENCES

- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70:606-612.
- Martini N, Melamed MR. Occult carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg*. 1980;30:215-223.
- Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, et al. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:453-466.
- 斎藤泰紀, 佐藤雅美, 佐川元保, 他. 胸部 X 線写真無所見肺癌における多発癌の診断と治療. *気管支学*. 1992;14:756-759.
- 新田 隆, 楠 洋子, 瀧藤伸英, 他. 多発肺癌の診断と治療の現状. *気管支学*. 1992;14:765-769.
- Verhagen AF, van de Wal HJ, Cox AL, et al. Surgical treatment of multiple primary lung cancers. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;37:107-111.
- Rohwedder JJ, Weatherbee L. Multiple primary bronchogenic carcinoma with a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109:435-445.
- 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.
- 松毛真一, 細川晉至雄, 佐藤一人, 他. 両側多発肺癌症例の検討. *胸部外科*. 2000;53:89-96.
- 斎藤泰紀, 藤村重文, 佐藤雅美, 他. 多発肺癌の診断と治療の現状. *日胸*. 1993;52:95-101.
- 土屋了介. 多発肺癌の手術適応. *肺癌の臨床*. 1998;1:499-503.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ali MK, Mountain CF, Ewer MS, et al. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1980;77:337-342.
- Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1988;46:549-552.
- 飯野賢治, 小田 誠, 常塚宣男, 他. 両側性多発肺癌症例の検討. *胸部外科*. 2002;55:443-450.
- 近藤晴彦, 呉屋朝幸, 土屋了介, 他. 対側再発肺癌に対する外科治療. *日呼外会誌*. 1988;2:237-242.
- Kim EA, Johkoh T, Lee KS, et al. Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:1417-1422.
- Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology*. 2001;220:803-809.

22. Westeel V, Choma D, Clement F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1185-1190.
23. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1563-1572.
24. Kent MS, Korn P, Port JL, et al. Cost effectiveness of chest computed tomography after lung cancer resection: a decision analysis model. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1215-1223.