

REVIEW ARTICLE

肺癌に対する縮小手術の Evidence — 癒痕癌から歴史的な縮小手術の第三相試験まで —

鈴木健司¹

Evidence for Limited Surgical Resection for Lung Cancer

Kenji Suzuki¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Juntendo University, Japan.

ABSTRACT — The report by Shimosato et al., brought attention to the concept of “scar cancer”. The central scar formation of peripheral adenocarcinoma of the lung had been considered to be present prior to cancer. However he reported the scar is formed after the carcinogenesis of lung cancer. He insisted that the scar is a significant prognostic factor for lung cancer. Noguchi, one of the disciples of Dr. Shimosato, reported a historical classification for small sized lung adenocarcinoma in 1995. In the same year, historical reports on limited surgical resection for small sized lung cancer were reported by Ginsberg et al. This study is the only phase III trial comparing limited surgery with pulmonary lobectomy for lung cancer, resulting in showing the superiority of lobectomy to limited surgery. Based on Noguchi’s classification, research on limited surgery was divided into two streams: wide wedge resection for early lung cancer and segmentectomy for small lung cancers including invasive cancer. Clinical trials on limited surgery are now ongoing in the US and Japan. Two kinds of trials are conducted in Japan, while one trial is being performed in the US. Japanese trials consist of a phase II trial for early lung cancer using wedge resection, and a phase III trial for invasive lung cancer using mainly segmentectomy. Those factors should be taken into consideration for the interpretation of the trials.

(JLCC. 2012;52:182-189)

KEY WORDS — Segmentectomy, Prognosis, Metastasis, Adenocarcinoma

要旨 — 当時世界を席卷していた癒痕癌という概念を Shimosato らが「革命的に」覆してすでに 30 年が経過した。この間、小型肺癌に関する研究は世界中から報告されるが、その量、質ともに日本の研究者が他を圧倒している。またその研究者の多くが Shimosato らの報告に大きな影響を受けていることは論を待たない。そして小型肺癌の領域において世界で最も有名な所謂 “Noguchi 分類” は 1995 年に報告されたのであるが、奇しくも小型肺癌に対する呼吸器外科史上唯一の縮小切除に関する第三相試験が報告されたのも同じこの年であった。一見無関係に見える二つの報告であるが、この史上まれにみるタイミングをもって、その後の縮小切除の研究は大きく二つに分かれることになる。術前に「早期」肺癌を選択して縮小切除を行うという流れと、小型であることをもつ

て縮小切除を行うという流れの二つである。前者は胃癌に例えるならば内視鏡的粘膜切除を早期胃癌に対して適応するといった考えであり、後者はリンパ節転移を起こす可能性のある肺癌に対しても縮小切除を適応するといった考えである。双方の考え方も利点と欠点があって、現在でもその考え方はお互いに譲らない形となっている。その結果、現在行われている縮小切除に関する臨床試験はまさに二つの臨床試験として行われており、ほぼ同時に米国で行われている試験が一つであることと極めて対照的である。そしてこれは肺癌学において日本の独創力が反映されているよい例であって世界に誇る研究であるといえる。そしてそのすべては Shimosato らの報告に始まったのである。

索引用語 — 区域切除, 予後, 転移, 腺癌

¹順天堂大学医学部呼吸器外科学講座。

※第 51 回日本肺癌学会総会シンポジウム「小型肺癌に対する治療戦略」。

はじめに

胃癌や大腸癌と比較して肺癌における「早期」の概念の確立は遅れた。肺野末梢の肺癌に関しては消化器内視鏡に相当するものがなかったためである。つまり「早期」という診断を切除後の病理検体に頼らざるを得ない状況が続いた。この状況を一変したのが胸部薄切CTであった。これによって切除後の病理学的浸潤性を正確に予測できる状況に近づいたのである。そして現在行われている肺癌に対する縮小切除の研究につながっている。これには日本の独創的な研究成果が極めてよく反映されている。

癒痕癌 (scar cancer) という概念

1960年代肺癌は先行する「癒痕」に発生するものと考えられていた (Figure 1)。この「癒痕癌」の概念が世界を席卷していた頃にこれに真っ向から異論を唱えたのは当時の国立がんセンター病理の下里幸雄らであった。つまり癒痕は先行するものではなく、肺癌発生後にできるものであるとした。この肺癌の carcinogenesis に関する議論は長らく続いたがこの Shimosato らの報告で終止符が打たれたとあってよい。¹ その論拠として次のように記されている。1)癒痕は総じて小型肺癌で小さく、腫瘍径の大きい肺癌では大きい、2)腺癌は正常肺にも発生することがある、3)中心部の癒痕形成は転移性肺腫瘍でも認められる、4)中心部の癒痕形成は乳癌などの他癌腫にも認められる、5)砂粒体 (psammoma body) が中心部癒痕の内部に認められる。つまり腺癌の癒痕を「年輪」としてとらえたのである。これはまさに世界の常識を覆す「革命的」な発想の転換であった。

癒痕は先行するものではなく、年輪である

腺癌における中心部癒痕を先行するものではなく、むしろ予後因子としてとらえる考え方はその後次々と報告された。^{2,6} Etoらの報告などは elastotic framework の破壊の有無に着目した独創的なものであったし、² それ以外の研究成果もほとんどは日本の独創的なものであった。そして集大成ともいえるのが Noguchi らの報告であった。⁴ Noguchi らの報告は腺癌を6分類とし、予後を明確に分けて、肺野末梢の早期肺癌の概念を確立したことで知られるが、その特筆すべき点は、分類に肺癌の carcinogenesis の概念を組み込んでいることにある。すなわち Type A, B, C を腺癌の前癌病変とされる異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia : AAH) から引き続く一連のものとしてとらえたのに対して、Type D, E, F は前癌病変のないいわゆる “de novo” 癌としてとらえた。この腺癌の考え方は初学者にも受け入れやすいもの

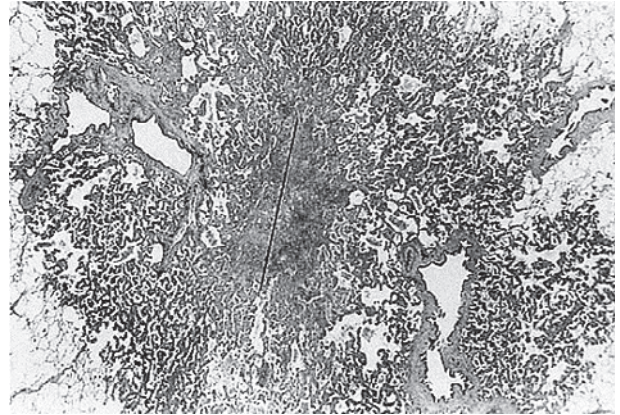


Figure 1. Typical peripheral adenocarcinoma of the lung (HE ×40). Central scar formation was clearly seen.

で、現在では世界中で受け入れられ腺癌の carcinogenesis における主流の概念となっている。

“It’s only too late”

すでに述べたように Shimosato から Noguchi につながる早期肺癌の概念確立は肺癌学における特筆すべき前進であったが、これをどのように臨床応用するかということに関して大きな壁が存在した。つまり Noguchi 分類を踏まえれば、Type A に対しては経過観察、Type B には縮小切除、Type C~F に対しては標準切除である肺葉切除といった具合に臨床に反映させることが可能なのだが、Noguchi 分類は理論的に切除後の永久病理診断で確定されるものであるので、術前の decision making に役立たないのである。切除してしまえば、Noguchi 分類が判明したところで、“It’s only too late” というわけである。

薄切胸部 CT scan の登場

日本の研究者がこの壁に当たっていたときに登場したのが、薄切胸部CTであった。ground glass opacity (GGO) または ground glass attenuation (GGA) を呈する肺病変は、病理学的に肺胞置換性に癌細胞が発育進展することがわかってきた。この発育進展を病理学的に lepidic growth という。GGO と lepidic growth との関連に関しても日本からあまたの報告がなされた (Table 1)。⁷⁻¹² そのほとんどは GGO が腫瘍の「大部分」を占める腫瘍は予後が良好でリンパ節転移がないとするものであった。GGO の測定は大きく分けて以下の3種類である。1)一方向で consolidation の最大径を測定し、腫瘍最大径との比率をとる方法 (Table 1 の one dimension)、2)縦隔条件で残る部分の腫瘍径を肺野条件での腫瘍径との比率をとる方法、つまり腫瘍消失率 (Table 1 の tumor disappearance ratio : TDR)、3) 全くの視覚的評価で

Table 1. Prognostic Significance of the Extent of GGO in Lung Cancer

Author (year)	No.	Eligibility	GGO evaluation	Good prognosis
Aoki (2001)	127	3 cm or less	One dimension	GGO>0.5
Kodama (2001)	104	2 cm or less	Visual	GGO>0.5
Takamochi (2001)	269	Adenocarcinoma	TDR	TDR & CEA
Kim/Johkoh (2001)	224	3 cm or less adenocarcinoma	-	GGO extent
Matsuguma (2002)	111	Clinical stage IA	Visual	GGO>0.5
Takashima (2002)	64	2 cm or less	Area GGO	GGO>0.57
Suzuki (2002)	69	Clinical stage IA adenocarcinoma	One dimension	GGO>0.5
Okada (2003)	167	3 cm or less adenocarcinoma	TDR	TDR>0.5
Ohde (2003)	98	3 cm or less adenocarcinoma	One dimension	GGO>0.5

GGO: ground glass opacity, TDR: tumor disappearance ratio, CEA: carcinoembryonic antigen.

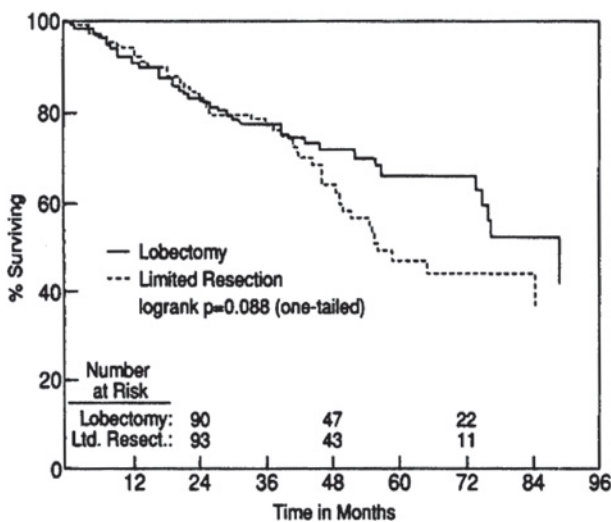


Figure 2. Result of phase III trial conducted by Lung Cancer Study Group of the United States (Ref. 13).

GGOの割合を評価する方法 (Table 1での visual evaluation). いずれの方法にしても GGO が腫瘍の 50% を超える範囲で存在すれば腫瘍の予後は良好で、リンパ節転移などの病理学的浸潤性にも乏しいとするものであった。

JCOG0201—画像的早期肺癌の定義の確立

GGO の評価に客観性が乏しいということから多施設共同前向き試験が行われることになった。¹³ 単一施設の後ろ向き研究では確実性に乏しいということである。この試験は 2002 年に Japan Clinical Oncology Group (JCOG) で開始された最初の研究で、2002 の 02 と 01 を組み合わせて、JCOG0201 と命名された。本研究では 811 例の 3 cm 以下の肺癌または肺癌疑いの症例を集積し、胸部 CT による non-invasive cancer の診断確度を病理学的な non-invasive cancer の診断をもって評価する

というものであった。胸部 CT での診断の特異度の 95% 信頼区間の下限が 97% を超えるようにという、大変に厳しい基準が用いられたこともあって、試験全体の結果は negative study に終わった。つまり腫瘍最大径の 50% 以上の GGO を呈する腫瘍にも多くの浸潤癌が入ることが明らかになった。その後加えた探索的な検討から画像的な早期肺癌は腫瘍最大径の 25% 以下の consolidation をもつ 2 cm 以下の肺癌と結論された。

GGO の評価方法に関する controversy

前述の 3 種類の GGO 測定法はそれぞれに特徴をもつ。この三者の比較も JCOG0201 では行われている。肺野条件での one dimension 法を用いると CT による早期肺癌診断における特異度が三つの方法の中で最高となる。そして TDR を用いると感度が最高となる。視覚的な評価はその中間である。これはつまり肺野条件を用いると、病理学的な非浸潤癌の多くが画像で拾い上げることができなくなるが、画像で早期と診断されればほぼ病理学的に非浸潤癌であるといえる。

唯一の縮小手術に関する第三相試験 (Figure 2)

肺癌に対する外科治療は 1933 年に肺全摘術という形で始まった。1960 年代になると Sloan Kettering Cancer Center の Cahan が radical lobectomy という論文を発表し、この術式が定着する。¹⁴ その後同じく 30 年ほどたって肺葉切除をさらに縮小しようとする試みが成された。つまり 1980 年代の臨床病期 I 期の患者を対象に縮小切除と肺葉切除を無作為に比較して overall survival を検討した。¹⁵ 247 例を無作為に振り分けた結果、縮小切除に多くの局所再発が認められ、予後も不良となり、試験は中止となった。この結果小型の肺癌にも肺葉切除が行われることが妥当とされた。この研究は唯一の第三相試験であり、極めて価値の高いものであるが、いくつかの問題点が指摘されている。対象が浸潤癌を含んでいるのに

Table 2. Comparison of Results of Surgical Procedures for Lung Cancer

	Lobectomy	Segmentectomy	Wedge resection
Patient number	562	52	51
30-day mortality	4 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Postoperative complications	27 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Operative time, median	175 min	188 min	93 min
Blood loss, median	78 ml	90 ml	10 ml
Transfusion	12 (2.1%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)

も関わらず多くの楔状切除が用いられていること、これによってリンパ節転移が存在しても評価できない可能性がある。その証拠に本研究における病理学的なリンパ節転移症例は一例もない。次の批判は腫瘍が大きすぎたのではないかということであり、現状では縮小切除を2 cmまでに限定する施設が世界中に多いのはそのためである。ただし、本研究での探索的検討では2 cm以下に限っても結果は同等、すなわち局所制御と予後の観点から肺葉切除が縮小切除を上回ったとするものであった。さらに研究の検出力不足も指摘されている。現在行われている縮小切除の第三相試験が1000例規模であるのに対して本研究は247例と少ない。またデザインが優越性試験であったことも問題視されている。

縮小手術の研究における二つの流れ—欧米と日本の相違

歴史的な第三相試験が報告されたのであったが、数々の問題点が指摘される中、引き続き縮小切除の研究は行われた。ここで縮小切除の研究は大きく二つの流れに分かれた。その大きな理由の一つはやはりNoguchiらの分類にある。1995年という年に歴史的な縮小切除の第三相試験とNoguchiらの早期肺癌の分類に関する報告がほぼ同じ時期に成されたのである。このタイミングが縮小切除の研究の流れを大きく二分したことに関わる。これまでみてきたように、日本では術前に胸部CT画像を用いて非浸潤癌を選択することが可能であるので、これらにのみ縮小切除を適応するという考え方で、小型であれば浸潤癌を含めてあまねく縮小切除の適応とするという二つの考え方が成り立つ。¹⁶ 一方米国では前者の方法が確立されていないことも手伝って、後者の研究しか成り立たない。ここに日本の独創性が明らかである。

縮小切除としての広範囲楔状切除と区域切除

縮小切除の議論に入る前に楔状切除と区域切除の甲乙を明確にしておきたい。肺葉切除と縮小切除を前向きに比較した研究は少ないが前述のJCOG0201では縮小切除も早期肺癌に対しては許容しており、811例の症例集

積中、103例に縮小切除が行われている (Table 2)。562例の肺葉切除に対して、区域切除が52例、楔状切除が51例である。30日以内手術死亡、いわゆる術死では肺葉切除が0.7%となっており、縮小切除は0%である。手術時間に関しては肺葉切除と区域切除はほぼ同等で、楔状切除がほぼ半分の時間で行われていることがわかる。出血量に関しても区域切除と広範囲楔状切除との相違は明らかである。つまり同じ縮小切除といっても区域切除と楔状切除では侵襲性に関して大きな違いがある。楔状切除には決定的な弱点がある。肺門のリンパ節転移に関する評価ができないことと、外科切除断端の距離をとりにくいことである。

早期肺癌に対する縮小切除の研究 (Table 3)

早期肺癌をどのように選択するかに関しては多くの議論があったものの、各施設で様々な試みが成された。新潟大学ではNoguchi分類に頼らない独自の病理学的診断基準を用いて縮小切除を適応し、報告している。¹⁷ 42例の症例を登録し、うち楔状切除が34例に適応されている。報告では全例5年生存とされているが、報告から5年後の学会報告では1例に再発を来し、その後癌死している。画像上 pure GGO を呈する肺癌に関する報告も成されているが、これも楔状切除を適応することで100%の5年生存との報告である。¹⁸ これらの研究では縮小切除として楔状切除が用いられていることが特徴的である。肺門のリンパ節に転移を引き起こさない病変を前提としているので妥当な選択といえる。

「早期」という診断

これらの研究で用いられている「早期」の診断は二通りである。術前の画像診断、つまりすでに述べたGGOを薄切胸部CTで評価すること、そして術中の迅速病理診断である。術前の胸部CT画像を用いる場合は、主に術中の病理診断で早期であることを再確認するプロトコルが多いようである。これらの報告でも最もよくコントロールされた研究は国立がんセンター東病院によるものであった。¹⁹ 本研究は術中の迅速診断でNoguchi分類を

Table 3. Sublobar Resection for Early Lung Cancers

Authors	No.	Procedure			Eligibility	Outcome
		Wedge	Segmentectomy	Lobectomy		
Yamato	42	34	2	6	BAC<2 cm, "Niigata criteria"	No recurrence
Watanabe	17	17	0	0	Pure GGO	No recurrence
Nakata	33	33	0	0	Pure GGO<1 cm	No recurrence
Sakurai	107	7	-	101	3 cm or less adenocarcinoma	BAC 100% (5 Y) Adeno 63.5% (5 Y)
Yamada & Kohno	39	28	4	4	2 cm or less pure GGO	No recurrence
Watanabe	91	14	20	57	Procedures depend on histology	Wedge 100% Segmentectomy 93% Lobectomy 85%
Yoshida	50	30	6	14	Noguchi A or B: wedge	No recurrence

BAC: bronchioloalveolar carcinoma, GGO: ground glass opacity, Adeno: adenocarcinoma, Wedge: wedge resection.

行い, Type A または B であった場合, 楔状切除を行うというものであった。症例は 50 例登録され, 2005 年に報告された段階では 100% の生存で無再発とされた。術中に Type C と診断された場合は肺葉切除に移行するので極めて「安全域」の広い研究であるといえる。

広範囲楔状切除への警鐘

2010 年, 国立がんセンター東病院で行われたこの研究の続報が成された。²⁰ 前述のように, 術中に Noguchi 分類を確認し, 早期肺癌と診断された症例にのみ縮小切除を行うとするものであったが, その後 10 年経過した時点で 4 例の局所再発を来したという内容であった。これまでの単一施設での後ろ向き研究で肺野末梢の早期肺癌に対しては広範囲楔状切除で十二分に治癒可能であると信じられてきただけにこの報告はかなりのインパクトをもったものであった。すでに記したように新潟大学の報告後も 5 年経過後に縦隔リンパ節転移を来した症例が存在することが学会レベルで報告されている。この報告とあわせると必ずしも早期肺癌に対しても広範囲楔状切除で十分とはいいたいという解釈になる。これらの報告は practice として行われている早期肺癌に対する広範囲楔状切除に対する警鐘といえる。局所再発と関連する因子は報告されていないものの, 外科切除断端を十分にとれるかどうかという要因が大きいと考えられる。

浸潤癌に対する縮小切除の研究 (Table 4)

日本では縮小切除の研究が二つに分かれたことを記したが, 二つ目の流れは小型であることをもって縮小切除の対象とするというものであって, 病理学的に浸潤癌をも含むものであった。最初に縮小切除がこの集団に有用な方法であることを報告したのは Pastorino らであったが, その後米国から Chicago の Warren らの報告,²¹ そ

して前述の唯一の第三相試験¹⁵によって肺葉切除の有用性が示されており, 当時はいわば縮小切除の研究の推進に水を差された状況であった。さらに欧米からは Landreneau ら²²や Kwiatkowski らの negative data が相次いだのに対して, 一方日本では Kodama ら²³や Tsubota ら²⁴による positive data が相次ぎ, この研究で世界をリードしたのはやはり日本であった。この日米の方向性の相違は次の点による。1)日本は縮小切除を主に区域切除に限定した, 2)術中のリンパ節転移評価を徹底した, 3)外科切除断端の確保を最重要項目とした。これらの工夫によって先の第三相試験の結果を覆そうとしたのであった。その証拠に欧米はその後 Pittsburg のグループが区域切除での positive data を報告し,²⁵ 外科切除断端に関しては Boston のグループがその重要性を報告したが,²⁶ それぞれ 2004 年, 2007 年と Tsubota らの報告に遅れること 5 年以上であった。最初に intentional limited surgery, つまり積極的縮小切除の有用性を報告したのは Kodama らである。²³ それまでは肺葉切除ができない対象に対して second best としての縮小切除が受け入れられていたが, それを肺葉切除可能な症例に適応したのである。最初の重要な報告であるが, 先の Pastorino らの研究と同様, 後ろ向き研究でかつ単一施設の報告であった。この分野で日本でのパイオニアの一人は Tsubota であろう。²⁴ 1998 年に報告されたこの研究は 1992 年から 1994 年までに行われた多施設共同前向き試験である。デザインはいわば第二相試験で, 2002 年に Yoshikawa らによって最終報告された縮小切除の有用性のいわば歴史的な研究である。²⁷ この研究が行われた直後に米国で行われた唯一の第三相試験による negative study が報告されたわけで, 当時の逆境が想像に難くない。73 例の 2 cm 以下の肺癌に区域切除を適応し, 5 年生存割合 81.8% という極めて良好な成績を示した。世

Table 4. Clinical Studies on Limited Surgical Resection for Lung Cancer

Authors institute	Study period	Type	Pt	Lobectomy			Segmentectomy			Wedge		
				No.	Local Rec	Survival	No.	Local Rec	Survival	No.	Local Rec	Survival
Nakamura Tokyo	-	Meta-analysis	Heterogeneity	1887	NA	0.7% (1 Y) 1.9% (3 Y) 3.6% (5 Y)	903*	NA	-	-	-	-
Warren Chicago	80-88	Retro	Stage I	103	4.9%	67%	66	22.7%	43%	-	-	-
Ginsberg/Rubinstein	82-88	Phase III	T1	125	6.4%	65%	82	17.2%	44%*	40	18%	-
Kodama Osaka	85-96	Retro	Stage IA	77	1.3%	88%	46	2.2%	93%	17	11.8%	48%
Landreneau MGH	89-94	Retro	Stage IA	117	9%	70%	-	-	-	102	19%	62%
Pastorino Italy	74-90	Retro	Stage I	458	NA	50%	53	NA	47%*	-	-	-
Kwiatkowski Boston	84-92	Retro	Stage I	185	NA	73%	58	NA	48%*	-	-	-
Tsubota Hyogo	92-94	Retro multicenter	2 cm	-	-	-	55	1.8%	91%	-	-	-
Okada Hyogo	84-98	Retro & prospective	2 cm	139	NA	87.7%	70	NA	87.1%	-	-	-
Koike Niigata	92-00	Retro	2 cm	159	1.2%	90.1%	60	2.7%	89.1%	(14)	-	-
Yoshikawa Osaka	92-94	Retro multicenter	2 cm	-	-	-	55	1.8%	81.8%	-	-	-
Keenan Pittsburgh	96-01	Retro	Stage I	147	7.4%	67%	54	11%	62%	-	-	-
El-Sherif Boston	90-03	Retro	Stage I	515	8.9%	54%	147*	19%*	40%*	-	-	-
Okada Hyogo	92-01	Prospective	2 cm	262	6.9%	89.1%	305*	4.9%*	89.6%*	(30)	-	-
Kraev Oregon	93-98	Retro 3 institutes	Stage I	215	NA	68%	-	-	-	74	NA	39%
Schuchert Boston	02-06	Retro	Stage I	246	4.9%	79%	182	7.7%	81	-	-	-

*Limited surgery including both segmentectomy and wedge resection.

Pt: patients eligible for the study, Rec: recurrence, Retro: retrospective study.

界で最初に縮小切除の有用性を報告した Pastorino らの縮小切除後の 5 年生存割合が 53% であるから極めて良好なことは明らかである。²⁸ 米国の第三相試験とはほぼ同様の集団に対して縮小切除の良好な結果をもたらしたのは二つのルールを加えたからである。徹底した術中のリンパ節評価、そして外科切除断端の確保である。術中の迅速病理診断で、しかしそれでもなお、この治療が一般化できるかどうかに関しては疑問が残った。

“Okada” report

縮小切除の研究をその後大きく発展させたのは Okada らである。Okada らは数々の縮小切除に関する報告をしているが、^{29,30} 中でも最もインパクトの大きいものは 2006 年の報告である。²⁹ 1992 年から 2001 年に行われた多施設共同前向き試験である。567 例の 2 cm 以下の肺癌に対して標準手術である肺葉切除と区域切除を行っ

た研究で、その選択は患者に任せた。その結果 305 例の縮小切除群と 262 例の肺葉切除群に分かれ、5 年生存割合は 89.6% 縮小切除群と 89.1% 肺葉切除群であり同様であった。また局所再発率にも差はなく、縮小切除の有用性が示された。この研究では 305 例の縮小切除群において 43 例が肺葉切除に移行されていることである。その理由は 23 例における不十分な切除断端、20 例における術中のリンパ節転移である。一方で術中にリンパ節転移がなく、術後に初めて転移が判明した症例のうち 12 例は縮小切除群であった。これらの症例には肺葉切除をやり直しておらず、リンパ節転移を起こした症例に対する縮小切除の効果をみる上で重要である。

縮小切除後の局所再発率—日米の相違

日米の縮小切除で注目すべき相違がある。局所再発率である (Table 5)。同じ縮小切除でも区域切除と広範囲楔

Table 5. Locoregional Recurrence Following Limited Surgery

Authors	Year	Pt	Lobectomy	Segmentectomy	Wedge
			Local Rec	Local Rec	Local Rec
Warren Chicago	1994	Stage I	4.9%	22.7%	-
Ginsberg/Rubinstein	1995	T1	6.4%	17.2%*	18%
Landreneau MGH	1997	Stage IA	9%	-	19%
Keenan Pittsburgh	2004	Stage I	7.4%	11.1%	-
El-Sherif MGH	2006	Stage I	8.9%	19.0%*	-
Schuchert Boston	2007	Stage I	4.9%	7.7%	-
Kodama	1997	Stage IA	1.3%	2.2%	11.8%
Tsubota	1998	2 cm	-	1.8%	-
Koike	2002	2 cm	1.2%	2.7%*	-
Okada	2006	2 cm	6.9%	4.9%*	-

状切除との間に局所再発率の相違があるのは当然である。しかし同じ区域切除でも日米では局所再発率において大きな違いがある。ChicagoやBostonの報告では22.7%、19.0%とほぼ5分の1に局所再発が起こっている。対する日本はOkadaらの4.9%というのがあるが、多くは1~3%である。この10倍ほども異なる再発率はどこに起因するのであろうか。おそらく腫瘍のbiologyが大きく関わっているものと思われる。つまり縮小切除の対象となる肺野末梢の肺癌に関しては日本には高分化腺癌が多く含まれることによる影響が大と思われる。この点に関して今後の検討が待たれる。

歴史的な縮小切除の臨床試験

現在日米で縮小切除の臨床試験が行われている。この結果によって、10年後の肺癌治療における教科書の記載が変更される可能性が高い。日本は二本立てである。つまりこれまで述べてきたように早期肺癌に対する第二相試験と浸潤癌に対する第三相試験で、米国の試験は第三相試験のみである。日本の第二相試験、JCOG0804はすでに終了した(2011年4月)。無再発生存をprimary endpointとした本研究が最終解析されるのは10年後になる。一方第三相試験は現在も行われている。1100例を集積し全生存をprimary endpointとする。非劣性試験の設定でsecondary endpointは呼吸機能である。試験の結果縮小切除があらたな標準治療となる場合は以下の状況である。1) 全生存で区域切除が優越、2) 全生存で区域切除が非劣性、かつ呼吸機能で有意に良好。後者の場合は肺葉切除もoptionの一つとなる。一方区域切除が非劣性で呼吸機能での優位性が証明できなければ肺葉切除が標準となる。この場合区域切除もoptionである。区域切除が劣性の場合は肺葉切除が標準である。日米でほぼ同じデザインであるが、米国の研究は楔状切除を許容しているのに対して日本の研究では原則区域切除である。術中

リンパ節評価を迅速で行うことを米国では必須としているのに対して日本では郭清を行い、迅速病理診断は必須ではないなどの相違がある。将来行われるであろう日米の比較は前述の腫瘍のbiologyの違いなどを考慮に入れて行うべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, Nishiwaki Y, Kodama T, Yoneyama T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 1980;4:365-373.
- Eto T, Suzuki H, Honda A, Nagashima Y. The changes of the stromal elastotic framework in the growth of peripheral lung adenocarcinomas. *Cancer*. 1996;77:646-656.
- Kurokawa T, Matsuno Y, Noguchi M, Mizuno S, Shimosato Y. Surgically curable "early" adenocarcinoma in the periphery of the lung. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:431-438.
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
- Yamashiro K, Yasuda S, Nagase A, Hirata T, Nojima T, Nagashima K. Prognostic significance of an interface pattern of central fibrosis and tumor cells in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol*. 1995;26:67-73.
- Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Yokose T, Kodama T, Takahashi K, et al. The prognosis of resected lung carcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia: a comparison of the prognosis of well-differentiated adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia and intrapulmonary metastasis. *Cancer*. 1997;79:1521-1526.
- Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology*. 2001;220:803-809.

8. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer*. 2001;33:17-25.
9. Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:325-330.
10. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1635-1639.
11. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:893-897.
12. Suzuki K, Koike T, Asamura H, Nagai K, Kato H, Fukuda H, et al. Radiologic-pathologic correlation in stage IA adenocarcinoma of the lung. In: *Proceedings of ASCO*. Chicago: 2006.
13. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol*. 2011;6:751-756.
14. Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;39:555-572.
15. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-623.
16. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:352-356.
17. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, Aoki T, Koizumi N, Umezu H, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:971-974.
18. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, Kasai T, Haratake J, Urayama H. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1071-1075.
19. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, Nishimura M, Kakinuma R, Ohmatsu H, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:991-996.
20. Yoshida J, Ishii G, Yokose T, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, et al. Possible delayed cut-end recurrence after limited resection for ground-glass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi type B, in three patients. *J Thorac Oncol*. 2010;5:546-550.
21. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1087-1094.
22. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Luketich JD, Fetterman L, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:691-700.
23. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:347-353.
24. Tsubota N, Ayabe K, Doi O, Mori T, Namikawa S, Taki T, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1787-1790.
25. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, Singh D, Macherey R, Bartley S, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:228-233.
26. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, D'Amato TA, Kilic A, Close J, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:926-933.
27. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:1055-1059.
28. Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G. Limited resection for Stage I lung cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17:42-46.
29. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:769-775.
30. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:87-93.