

特集：ここまできた低侵襲性がん治療の進歩

肺がん，低侵襲手術としての縮小手術

Limited resection for Lung cancer as Minimally invasive surgery

小池輝明 吉谷克雄 篠原博彦 白戸 亨
Teruaki KOIKE, Katsuo YOSHIYA, Hirohiko SHINOHARA and Toru SHIRATO

要 旨

肺癌の低侵襲手術には，アプローチ方法から切開部位を制限した胸腔鏡手術と，切除範囲を制限し術後QOLの保持を目指した縮小手術の2種類がある。胸腔鏡手術の低侵襲性に関しては明確なエビデンスの報告がないことから，縮小手術について言及した。

肺癌診療ガイドラインでは，肺癌の標準術式は肺葉切除以上の切除術式とされ，対象が早期で小型なⅠ期症例においても縮小手術は推奨グレードC（行うよう勧めるだけの根拠が明確でない）と規定されている。根治的縮小手術を標準術式として加える試みの経緯と現況，新潟がんセンターにおける研究経過，今後の展望について解説した。

はじめに

本邦の肺癌外科治療成績は年代とともに改善し，2004年切除例の術後5生率は69.6%に達した¹⁾。特に進行の軽度な臨床ⅠA期症例の術後5生率は82.0%と80%を凌駕しており，この病期群に対しては切除後の更なる生存率改善よりも侵襲を控えた低侵襲手術の適応を主体に考慮する時代となってきている。

肺癌の低侵襲手術には2種類あり，内視鏡を利用し切開創の縮小を図った胸腔鏡手術（VATS:video-assisted thoracic surgery）と，肺実質切除範囲を制限し術後QOLの保持を目的とした縮小手術とがある。

VATSは創部が小範囲に制限されていることから胸壁損傷が少なく術後疼痛や美容上の利点があるとされている。厚労省は在院期間の短縮を目的にVATSによる肺癌手術の診療報酬点数を開胸手術より高く設定しており，日本胸部外科学会の学術調査によると現在，本邦肺癌手術の約60%がVATSで対応されている。しかし，肺癌手術において切除肺葉を摘出するには5～7cmの切開創を必要とする事，また，標準的な開胸法との的確な比較試験をふまえていないことから，低侵襲性に関しても統計学的に明確なエビデンスは存在していない²⁾と評価されている。

そこで今回は，肺実質切除範囲を制限した根治的縮小手術を標準術式として認可させる試みの経過，

現状と今後の展望について考察した。

Ⅰ 肺切除術式の変遷

肺癌の切除術式には，肺実質切除量の違いにより一側肺を全て切除する肺摘除，腫瘍の存在する肺葉を切除する肺葉切除，縮小手術として解剖に基づいて区域を切除する区域切除と解剖とは無関係に肺の一部を切除する部分切除に分類される（図1）。1933年に米国から最初の肺癌切除成功例が報告されたが，その術式は左肺の全てを切除する肺摘除術で，当初は肺摘除術が標準的術式であった。その後，肺葉切除でも肺摘除と同等の術後生存率が得られることが判明し，1950年代以降は肺葉切除が標準術式となってきた。しかし，重症な合併症を有する症例に標準術式である肺葉切除を適応すると術後合併症発生の危険性が高いことから，手術侵襲の少ない縮小手術を姑息側な適応として以前より実施してきたが，中には予測に反して長期生存する症例も存在した³⁾。このような状況において，比較的小型な肺癌では縮小手術でも根治が得られるのではないかと外科医は判断し，米国Lung Cancer Study Group（LCSG）は1980年代に臨床ⅠA期肺癌を対象として肺葉切除と根治的縮小手術のⅢ相比較試験を実施したが，生存率，再発率共に肺葉切除が優っていたことから，全身状態より肺葉切除が許容できるなら小型肺癌でも肺葉切除を適応すべきと結論された⁴⁾（表1）。

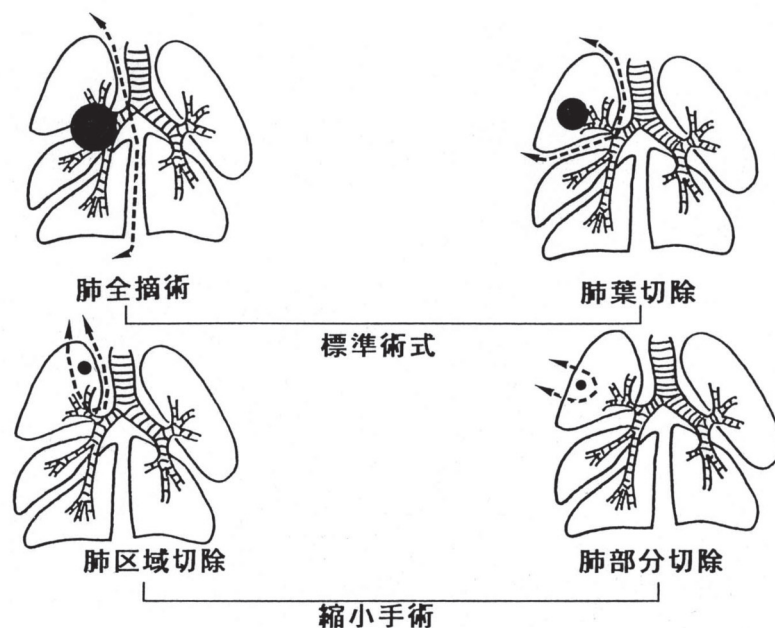


図1 肺がん切除術式

表1 根治的縮小手術 文献報告

著者	報告年	要旨
LCSG ⁴	1995	第Ⅲ相比較試験 (肺葉切除 vs 縮小手術), 肺葉切除の生存率優位で, 臨床ⅠA期症例も肺葉切除を推奨
Kodama ⁵	1997	第Ⅱ相試験 (63例), 生存率は肺葉切除と比較し非劣性
Tsubota ⁶	1998	第Ⅱ相試験 (55例), 生存率は肺葉切除と比較し非劣性
Koike ⁷	2003	第Ⅱ相試験 (74例), 生存率は肺葉切除と比較し非劣性

Ⅱ 本邦の状況

本邦においては1987年に肺がん検診制度が導入され, 早期で小型の肺癌が手術の対象として多数外科に紹介されることになり, 根治的縮小手術に積極的に取り組む施設が現れた。これら1990年代に行われた縮小手術第Ⅱ相臨床試験の結果が大阪成人病センター⁵⁾, 兵庫県立成人病センター⁶⁾, 新潟がんセンター⁷⁾, より次々と報告され, いずれも肺葉切除後の生存率と比較して遜色のない成績であったことから, 多数の施設で根治的縮小手術が開始された (表1)。

LCSGの第Ⅲ相比較試験の結果からは肺葉切除が推奨されていたが, 本邦の臨床試験報告では肺葉切除と比較して縮小手術後の生存率が非劣性であったことより, 縮小手術で根治可能な症例の存在が確認された。次の課題として, 縮小手術の対象例の選択が大きな問題となってきた。この様な状況を踏まえ

て, Japan Clinical Oncology Group (JCOG) は術前胸部CTから病理学的浸潤度を予測する「胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌の診断とその妥当性に関する研究」JCOG 0201 (研究代表者: 小池輝明) を2002年に開始した。この臨床研究のエンドポイントは特異度 (病理学的浸潤癌のうち術前胸部CTで正しく浸潤癌と診断) の95%信頼下限が97%以上と極めて厳しく設定して開始された。2004年までに811例が登録され, 結果的に仮説は証明できなかったが, CT所見での腫瘍最大径と充実部分陰影径の比から病理学的浸潤傾向はある程度予測可能で, 特に腫瘍径2cm以下の腺癌でCTでの充実陰影径/腫瘍最大径比が0.25以下では病理学的浸潤傾向は非常に少ないと結論し, 次の第Ⅲ相比較試験に向けての基礎データが得られた⁸⁾。

肺野末梢型・臨床ⅠA期・非小細胞肺癌

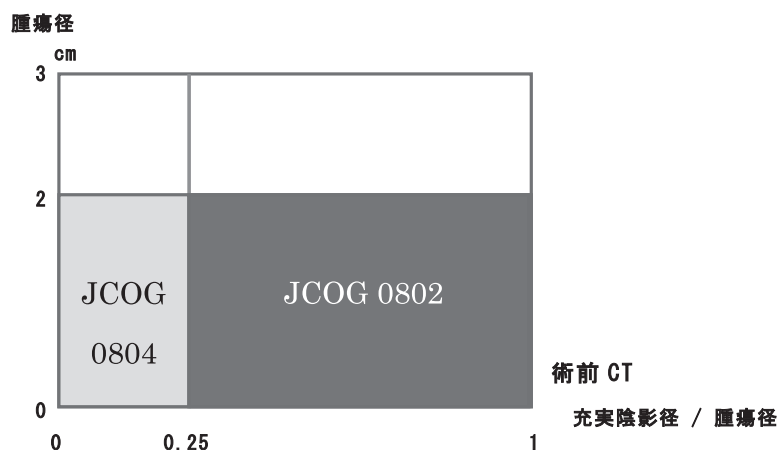


図2 縮小手術, JCOG臨床試験の対象

表2 根治的縮小手術 新潟がんセンター関連の文献報告

著者	報告年	要旨
Koike ⁷⁾	2003	縮小手術第Ⅱ相試験 (74例), 生存率は肺葉切除に非劣性
Koike ¹⁰⁾	2003	野口Type A・Bで腫瘍径3cm以下は縮小手術の対象
Okada ¹¹⁾	2006	多施設study, I A期・腫瘍径2cm以下, 縮小手術は非劣性
Yamato ¹²⁾	2008	I A期・腫瘍径2cm以下腺がんでは, 区域切除は非劣性
Koike ¹³⁾	2012	区域切除施行例の予後因子解析

Ⅲ 新潟がんセンターにおける縮小手術研究の経過

当院においては、栗田元院長が厚生省の班研究として肺癌検診に積極的に取り組み早期で小型な肺癌症例が多数紹介受診していた状況から、1992年に根治的縮小手術のpilot studyを先駆的に開始した。画像腫瘍径2cm以下のⅠ期非小細胞癌を根治的縮小手術の対象例としてきたが、1995年にエビデンスレベルの高いLCSGの第Ⅲ相比較試験の結果が報告されて再考を余儀なくされた。LCSGの臨床試験は腫瘍径3cm以下を対象とした臨床試験であるが当科の試験対象例は腫瘍径2cm以下で、また、当科の過去の治療成績からでは2cm以下症例の病理学的浸潤傾向は3cm以下症例と比較し明らかに少ないこと⁹⁾、以上より当科のpilot studyには論理的正当性があると判断して臨床試験を継続した。pilot studyは「原発性肺癌に対する縮小手術 (第Ⅱ相試験)」として1997年に倫理委員会の承認 (受付番号第10号) を受け、2002年末までに128例を登録し、術後5年生存率92.1%と肺葉切除に劣らない成績を達成した。このⅡ相臨床試験の結果を踏まえて「末梢小型肺癌の切除術式に関

する第Ⅲ相臨床試験」(受付番号第31号) を新潟呼吸器外科グループの多施設共同試験として2005年より開始し、2008年に登録を終了し、現在経過観察中である。

根治的縮小手術に関して当科から発信した報告は、2003年に第Ⅱ相試験を報告し⁹⁾、また、小型腺癌は組織学的な浸潤様式から野口Type AからFまで6分類されるが、Type A・Bでは病理学的浸潤傾向が少なく術後再発を経験していないことから、術前CTでType A・Bが予測された場合には腫瘍径3cmまで根治的縮小手術の適応と範囲を広げた¹⁰⁾。2006年、Okadaは新潟がんセンター、兵庫県立がんセンター、大阪成人病センターでの根治的縮小手術305例の成績をmulticenter studyとして病期Ⅰ期、腫瘍径2cm以下なら生存率は非劣性と報告した¹¹⁾。YamatoはcT1N0M0、2cm以下の腺癌523例を対象として検討し、術後生存率において区域切除は肺葉切除と比較し非劣性と報告した¹²⁾。根治目的で区域切除を施行した223例の検討から、腫瘍径2cm以下の臨床Ⅰ期症例とした当科の症例選択基準はほぼ妥当と結論した¹³⁾。

IV 今後の展望

JCOGはJCOG 0201の結果を基に腫瘍径2cm以下の臨床IA期・非小細胞肺癌を対象として生存率をエンドポイントとした肺葉切除と縮小手術の比較試験を企画した。腫瘍径2cm以下、胸部CTで充実陰影径/腫瘍最大径比が0.25以下の症例では、肺葉切除群でも縮小手術群でも生存率に關係する術後イベントが極めて少ないと判断されたことから比較試験の対象外とし、「胸部薄切CT所見に基づく肺野型早期肺癌に対する縮小切除の第II相試験」(JCOG 0804¹⁴⁾)として2009年に登録が開始され2011年4月に333例を登録して終了した。腫瘍径2cm以下で胸部CTの充実陰影径/腫瘍最大径比0.26以上症例は、「肺野末梢小型非小細胞肺癌に対する肺葉切除と縮小手術(区域切除)の第III相試験」(JCOG 0802¹⁴⁾)として2009年に登録を開始し、現在症例の集積中である。米国でも同様に、腫瘍径2cm以下の肺野末梢、非小細胞肺癌を対象とした肺葉切除と縮小手術の第III相試験CALGB 140503が開始されている。日米の第III相比較試験は共に現在症例集積中であり、JCOG 0802のprimary endpointは術後5年での全生存率であることから結果が判明するのは少なくとも5年以上先であり、当分の間、肺葉切除を標準術式と規定したガイドラインは継続される。

おわりに

長年、縮小手術の臨床試験にご協力頂いた横山晶院長はじめ呼吸器内科医師、病理 本間慶一医師、川崎隆医師、放射線科 古泉直也医師に深謝します。

文 献

- 1) Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, et al.: Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004. *J Thoracic Oncol.* 6:1229-35. 2011.
- 2) 呉屋朝幸, 塚田久嗣, 武井秀史: 小型肺癌に対する小開胸とVATS. *肺癌.* 45: 281-8. 2005.
- 3) Jensik RJ, Fabor LP, Kittle CF.: Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thoracic Surg.* 28:475-83. 1979.
- 4) Lung Cancer Study Group: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 n-n-small cell lung cancer. *Ann Thoracic Surg.* 60:615-23. 1995.
- 5) Kodama K, Doi O, Higashiyama T, et al.: Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 114:347-53. 1997.
- 6) Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al.: Ongoing prospective study of Segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thoracic Surg.* 66:1787-90. 1998.
- 7) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al.: Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 125:924-8. 2003.
- 8) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al.: A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (JCOG 0201). *J Thoracic Oncol.* 6:751-6. 2011.
- 9) Koike T, Terashima M, Takizawa T, et al.: Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 115:1015-20. 1998.
- 10) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al.: Criteria for intentional pulmonary resection in cT1N0M0 peripheral lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 51:515-9. 2003.
- 11) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al.: Radical sublobar resection for small-sized non-small cell cancer: A multicenter study. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 132:769-75. 2006.
- 12) Yamato Y, Koike T, Yoshiya K, et al.: Results of surgical treatment for small (2cm or under) adenocarcinoma of the lung. *Surg Today.* 38:109-14. 2008.
- 13) Koike T, Koike T, Yamato Y, et al.: Prognostic predictors in non-small cell lung cancer patients undergoing intentional Segmentectomy. *Ann Thoracic Surg.* 93:1788-95. 2012.
- 14) JCOG (日本臨床腫瘍研究グループ): 肺がん外科グループ. [引用2012-12-28] <http://www.jcog.jp/basic/org/group/lcssg.html>