

## 原 著

## 肺がん手術症例の年代別変化と今後の展望

Chronological Change and Future Expectation of  
Surgical Treatment for Lung Cancer吉 谷 克 雄 小 池 輝 明 大 和 靖 小 池 輝 元  
Katsuo YOSHIYA, Teruaki KOIKE, Yasushi YAMATO and Terumoto KOIKE

## 要 旨

肺癌手術例は年々増加し、年代ごとに手術成績も向上している。肺癌検診制度の普及と、1990年代からのCT診断機器の進歩により小型の肺腺癌症例の早期発見が可能になり、画像診断から病理組織像を予測しその予後までも推測できるようになった。これにより肺癌手術の術式もこれまでの肺葉切除から症例を選ぶことにより根治性を期待でき、機能温存を目指す根治的縮小手術の可能性が証明されようとしている。

## はじめに

日本で肺癌が1998年に癌死亡原因の第一位を占めてからすでに10年以上が経過した。2010/2011の「国民衛生の動向」によると平成20年の肺悪性新生物による死亡者数は、男4万8,610人、女1万8,238人であった。肺悪性新生物が悪性新生物死亡全体に占める割合は、男は23.6%、女13.4%となっている。胸部単純X線写真による診断から、単純X線写真のような死角がほとんどなく、肺野異常影の見落としが少くない胸部CT検査が普及するとともに、検診目的では過度の被曝を避けるための低線量CT、さらに急増する小型腺癌症例に対しては1~2mmの薄いスライス厚での撮影（高分解能コンピュータ断層撮影：high-resolution computed tomography, HRCT）で撮影した像での病理組織像との比較によりこれまで早期に発見できなかった症例が早期にしかも病理学的な浸潤度までも予想して指摘されるようになってきて、従来の肺癌外科の術式にも一定の条件下に標準手術に対する変化が起こっている。当院で肺癌手術が行われてから今日までの手術症例の動向と今後の展望について報告する。

## I 目 的

県立がんセンター新潟病院では1963年11月肺癌手術第1例目から2010年12月まで呼吸器外科で4641例の肺がん手術が行われた。各年代で手術対象例の特

徴は大きく変化している。各年代における手術症例の変化を検討し、成績向上の原因と今後の手術の展望を検討した。

## II 対象と方法

1963年から2009年までの約40年間に当院で手術した原発性肺癌について各年代の臨床的特徴と成績を検討した。肺癌TNM病期分類は肺癌取扱い規約第7版に従い、累積生存率はKaplan-Meier法を用い、2群間の有意差検定はlog-rank検定を用い、年代による患者背景因子の変化についてはCochran Armitage検定を用いた。

## III 結 果

1963-69年（60年代）わずか24例であった肺がん手術数は1970-79年（70年代）232例、1980-89年（80年代）768例、1990-99年（90年代）1497例、2000-09年（2000年代）1937例と増加した（図1）。

年代毎の術後5年生存率は60年代16.7%、70年代34.5%、80年代50.8%、90年代57.3%、2000年代69.8%と有意に向上してきた（図2）。年代別に手術患者の男女別を見ると、60年代は男/女=20/4と男性が83.3%、70年代は男/女=183/49 男性が78.3%、80年代は男/女=561/207 男性が73%、90年代は男/女=1028/469 男性が68.7%、2000年代は男/女=62.8%と年代毎に女性患者の割合が増加していた。

年代別に手術例の臨床病期を見ると（図3）、60

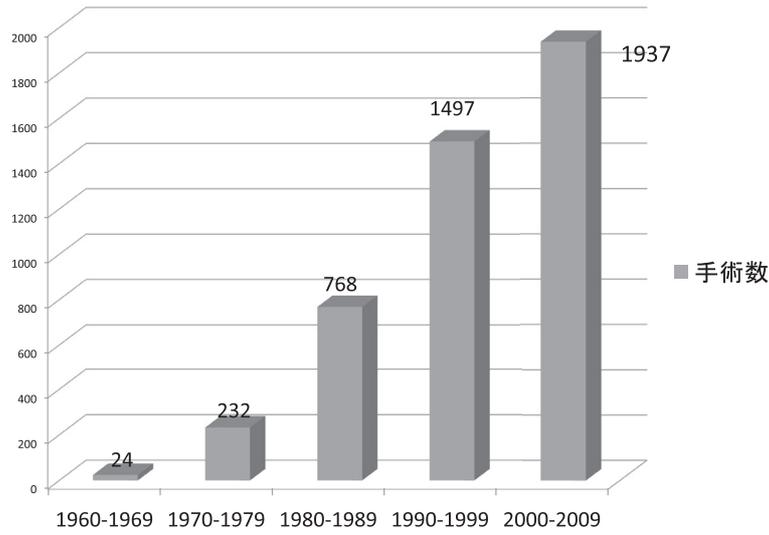
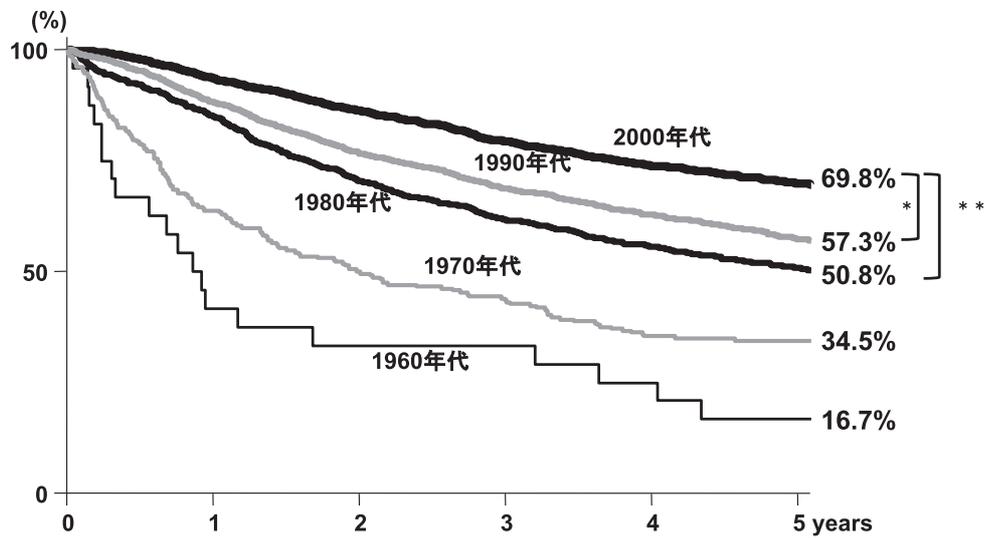


図1 年代別肺がん手術数



\* : P=0.1152  
 \*\* : P=0.0002  
 他 : P<0.0001

図2 各年代の術後5年生存率

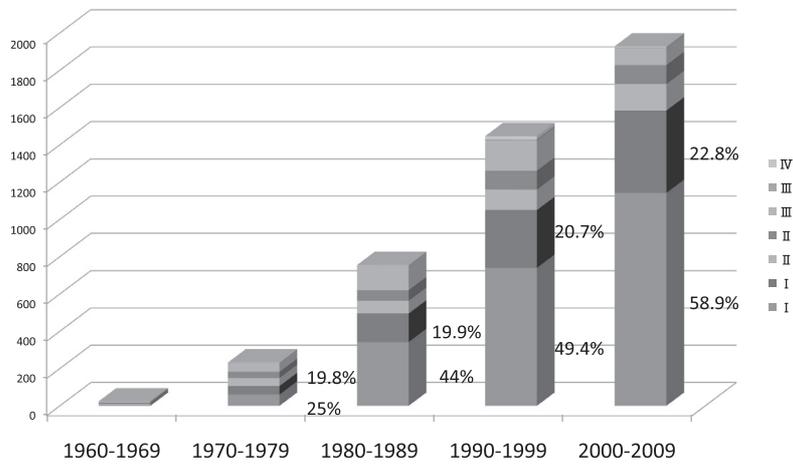


図3 年代別臨床病期

年代にはI期16% (IA 4.1%, IB 12.5%), II期54.2% (IIA 20.5%, IIB 33.3%), III期29%, 70年代はI期38% (IA 25%, IB 19.8%), II期32%, III期20.8%, 80年代はI期64.5% (IA 44%, IB 19.9%), II期36.5%, III期17.3%, 90年代はI期70% (IA 49.4%, IB 20.7%), II期14.1%, III期11.2%, 2000年代はI期81.8% (IA 58.9%, IB 22.8%), II期21%, III期4.8%と年代毎にI期症例, 特にIA期症例の増加が著しい。

年代別に臨床病期IAの割合をみると60年代はわずか4.1%にすぎなかったが70年代には25%, 80年代は44%, 90年代49.4%, 2000年代は58.9%と増加した(図3)。

年代別に手術例の組織型を見ると, 60年代16%しかなかった腺癌は急増し70年代には34.9%, 80年代

50%, 90年代63.1%, 2000年代には72.9%を占める。扁平上皮癌は45%から21%と減少し, そのほかの組織型も33.7%から5.7%と減少した(図4)。

年代を追うごとに手術成績は向上していた。年代毎の患者背景を調べたところ(Cochran Armitage 検定), 年代が進むにつれて, 75歳未満, 臨床病期I期, 腫瘍径2cm以下のcT1a症例, 腺癌, 女性の割合がそれぞれ有意に増加している(表1)。これは年代ごとの手術対象患者の背景に大きな変化が見られ, 検診の啓蒙, 画像診断器の高性能化, 特に胸部CT検診の普及によって小型の肺野型肺癌が多く見つかるようになったためと考えられる。1972年にX線CTが発表されて以来, 画像診断は格段の進歩をみた。当院では1995年にHRCTが導入され肺野小病変, 特に腺癌のCT所見について多くの所見が得られた。

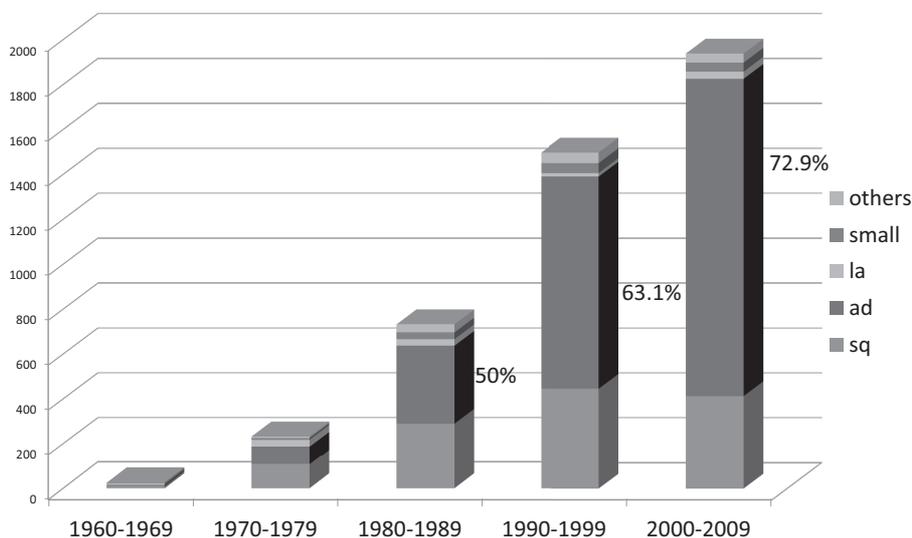


図4 年代別組織型

表1 年度による患者背景の変化

(Cochran-Armitage 検定)

年代	1960	1970	1980	1990	2000	p-value
手術数	24	232	768	1497	1937	
年齢	47-68	27-78	25-82	20-86	21-89	
平均	59.2	62.5	63.9	66.9	67.6	
75歳未満	0	14	90	259	491	<0.001
女性	4	49	207	469	719	<0.001
臨床病期I期	3	106	495	1050	1584	<0.001
cT1a(腫瘍径2cm以下)	1	22	169	40	650	<0.001
肺野型	11	168	596	1277	1763	<0.001
腺癌	4	81	384	945	1413	<0.001

胸部CTにより肺癌の画像診断が行われるようになった1990年代以降の全肺癌手術3434例のうち腺癌が2358例(68.7%)を占め、このうち肺野型の臨床病期IAは1488例あり、腺癌の63.1%が臨床病期IA期の肺野末梢病変であった。通常の胸部XPでの指摘も困難な病変が多くなったことを反映して術前の確定診断が得られずに手術に至った腺癌症例は1990年代が71例(同時期の腺癌手術例の7.5%)から2000年代では491例(34.7%)に増加した(表2)。さらに腫瘍径2cm以下の腺癌では2000年代は530例中295例(55.7%)において術前確定診断が得られていなかった(表3)。

肺癌を疑った症例に対する画像診断の評価として1999年から2006年末までの8年間に当科で術前画像上肺癌を疑って手術した症例1570例の検討では、術前に組織診断または細胞診classIV, Vが得ら

れていたものが1177例(75%)で、診断法は気管支鏡が937例(79.6%)、CTガイド下針生検が215例(18.2%)、喀痰細胞診が26例(2.2%)であった。確定診断が得られていなかった393例(25%)のうち肺癌は372例、非肺癌は21例で画像診断の正診率は94.7%であった(表4)。

CT診断の普及と診断の進歩により、末梢の小型肺癌が増加したことを反映して術後の根治性と機能温存の観点から根治的縮小手術が行われてきた。当院での1990年1月から2009年12月までの20年間にリンパ節転移のない末梢小型肺腺癌(cT1aかつpT1a, pStageIA)の完全切除例534例のうち現在肺癌に対する標準外科治療である肺葉切除223例と肺切除量を控えた肺区域切除術を行った213例の5年生存率は、それぞれ94.9%と94.2%で有意差は見られなかった(図5)。

表2 1990年代以降の腺がんの術前診断

		1990~1999			2000~2009		
症例数		945			1413		
術前診断	なし	71			491		
	あり	BF	NB	痰	BF	NB	痰
		740	111	5	733	153	15

BF: 気管支鏡  
NB: CTガイド下生検

表3 1990年代以降の2cm以下、肺野型腺がんの術前診断

		1990~1999			2000~2009		
症例数		317			530		
術前診断	なし	45			295		
	あり	BF	NB	痰	BF	NB	痰
		202	68	2	138	96	1

BF: 気管支鏡  
NB: CTガイド下生検

表4 術前画像で肺癌を疑った症例

		病理診断		
		肺癌	非肺癌	
術前確定診断	確定診断あり	1170	7	1177
	確定診断なし	372	21	393
		1542	28	1570

画像診断の正診率=98.2% (1542 / 1570)

確定診断の得られていなかった症例における正診率=94.7% (372 / 393)

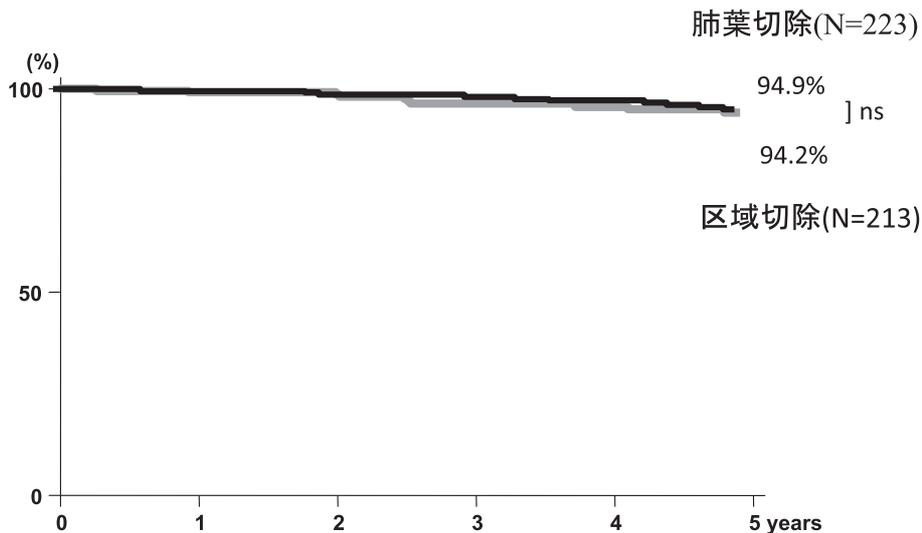


図5 末梢小型肺腺癌 (cT1a かつ pT1a, pStageIAの完全切除例534例)

#### IV 考 察

##### 1. 画像診断の進歩と病理組織との対比による肺がん手術の変化

画像診断におけるCT装置の導入, 特にHRCTによる肺野小型結節の診断に対する貢献と相まって, 病理学的には1995年にNoguchiらにより末梢型肺腺癌の病理形態と予後の関連が明らかにされた<sup>1)</sup>。Noguchiらは小型末梢肺腺癌を6つのタイプに分類し(表5), 線維芽細胞の増殖がないtypeAおよびBはリンパ節転移がなく, 胸膜浸潤, 脈管浸潤も少なく, 5年生存率が100%ときわめて予後が良好であり, このタイプはin situ carcinoma であると報告している。一方, typeCは28%にリンパ節転移を認め, 5年生存率も74.8%とA, Bに比べ有意に不良であり, TypeDは5年生存率52.4%とさらに不良であるとしている。

表5 小型肺腺癌の組織分類 (野口分類)

- Type A : Localized bronchioloalveolar carcinoma(LBAC)
- Type B : LBAC with foci of collapse of alveolar structure
- Type c : LBAC with foci of active fibroblastic proliferation
- Type D : Poorly differentiated adenocarcinoma
- Type E : Tubular adenocacinoma
- Type F : Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

HRCTでみられるすりガラス陰影濃度 (GGO : ground glass opacity) を伴う小型肺腺癌については画像と病理組織像の比較検討が多くなされた<sup>2) 3)</sup>。

CTは胸部単純レントゲン検査に比べ, 肺野の微

小陰影および縦隔・骨などレントゲンでは盲点となる部位の検出能に優れていることは知られていたが, 撮影時間が長い, 被ばく量が多い, 撮影コストが高いなどの点から精密検査のみに利用され, 検診への導入は困難であると考えられていた時代から, 1990年代になってHRCTの出現により撮影時間は大幅に短縮され, コストの軽減もはかれるようになった。CT検診により小型肺癌, とくにGGOを呈する腺癌が多く発見され, 治療面においても小型腺癌に対する縮小手術の可能性など新たな局面が展開されている。

HRCTは部分容積効果の減少のため10mm厚で撮影する通常のCTに比し, 肺腫瘍の辺縁像, airbronchogram, speculation, notching, pleural indentation, 血管の巻き込みなどの所見が良好に描出される。空間分解能・濃度分解能が良好で, 腫瘍の断面のルーペ像を良好に反映し, 肺野の結節性病変の存在診断のみならず, 質的診断に寄与している。

斉藤は<sup>4)</sup> 外科的切除された最大径20mm以下の原発性肺癌39症例47病変をNoguchi分類に従って組織学的に6分類し, これらのHRCT像を濃度, 線状濃度, 腫瘍内の空気濃度, 腫瘍と胸膜の位置関係について検討し, TypeAの腫瘍は均一に淡い濃度を呈し, 線状陰影がなく, 胸膜との関係がない。TypeB, C, Dの順で高濃度部分が多い腫瘍が増えた。Coarse indentation を有する腫瘍はType C, DのみでType A, Bには認められなかったと報告している。

##### 2. 臨床病期 I 期の増加と肺がんに対する標準治療の変化

肺がんに対する標準的的外科治療は肺葉切除である。肺がんは肺門と縦隔のリンパ節に転移経路を持つので診断と治療の観点から肺門および縦隔のリンパ節

郭清を行うことも標準治療の一環として行うべきであると考えられている。おもな理由は小型の肺癌であってもリンパ節転移を呈する症例が無視できない頻度で存在することである<sup>5)</sup>。

肺癌に対する根治術において、肺の切除範囲を肺葉とすることの妥当性に関してはLung Cancer Study Groupによるランダム化比較試験の結果がほぼ唯一の根拠となっている。その結果として末梢発生のcT1N0M0非小細胞肺癌に対しても肺葉切除を選択すべきと結論されている<sup>6)</sup>。この試験では1982年2月から1998年11月まで276例のIA期非小細胞肺癌が集積された。肺葉切除を行う群と、肺区域切除または肺部分切除を行う群にランダムに割付け、プライマリーエンドポイントは生存期間であった。結果は、肺葉切除の5年生存率約63%に対して縮小手術群のそれは約42%であり(P=0.088)、縮小手術の成績は劣る可能性が示された。局所再発率は縮小切除群で肺葉切除群の約3倍であった(P=0.008)この試験でさらに重要なことは、腫瘍径によらず結果が変わらないことであった。すなわち2cm以下の肺癌取扱い規約第7版cT1aN0M0の非小細胞肺癌に限って検討してもほぼ同様の結果であった。これにより切除可能な肺癌に対する標準外科治療として、肺葉切除以上の術式をおこなうように強く勧められている。

しかし、近年CT検診の普及により腫瘍径2cm以下のcT1aN0M0の非小細胞肺癌症例の発見頻度が増加し、それに伴ってIA期症例が増加している<sup>7)</sup>。肺癌手術において重視すべきは癌の根治を大前提に機能温存の追及を図ることである点から<sup>8)</sup> これらを対象に区域切除を中心とした根治的縮小手術の妥当性を検討した報告も見られるようになった<sup>9) 10)</sup>。当院の成績をKoikeがまとめているが<sup>11)</sup>、1992年から2000年までの9年間で、cT1N0M0でpT1N0M0でもあった腫瘍径20mm以下の小型肺癌に対し、74例に根治的縮小手術が行われ(区域切除60例、部分切除14例)、同時期の肺葉切除159例と比較した。局所再発率は縮小手術群が2.7%、肺葉切除群が1.3%で有意差はなく、5年生存率も各々89%と90%で有意差はなかった。この結果から縮小手術は肺葉切除と同等の成績が期待できると報告している。また腫瘍の大きさだけでなく、野口分類も考慮した縮小手術の報告として、Yamatoらは<sup>12)</sup>、20mm以下の小型肺癌で、術前に野口分類のType AかBが予想される症例に対し、まず縮小手術で切除し、迅速組織診断でType AかBが確認されたら手術を終了、Type C以下であれば肺葉切除に移行するというprospective studyを行い、縮小手術が行われた36例には再発や死亡例がなく、Type A, Bの肺癌に対しては縮小手術で十分な根治性が得られる可能性が示唆されるとしている。

また臨床病期・手術病期がともにI期の症例に関

してはリンパ節郭清に関しても肺実質と同様に早期がんの頻度増加に伴って縮小化が試みられている。元来、リンパ節の系統的郭清は正確な病理診断を主目的に行われ、予後改善への貢献については限定的であるとの考えから、病変の進行度に合わせたリンパ節郭清範囲の決定は極めて合理的である。この選択的縦隔リンパ節郭清の適応原則は①上葉原発腫瘍には上縦隔のリンパ節郭清は必須であるが、迅速診断によって肺門と上縦隔のリンパ節に転移を認めなければ気管分岐部以下の郭清を省略、②下葉原発腫瘍では肺門と下縦隔のリンパ節郭清は必須であるが、これらのリンパ節に術中診断で転移がなければ上縦隔の郭清を省くことである<sup>13)</sup>。

根治的縮小手術に関する国内の考え方： 前述の米国のLung Cancer Study Groupによる第Ⅲ相試験の結果から、早期であっても切除可能な非小細胞肺癌に対する標準外科治療は肺葉切除であるとされてきた。しかし、20年近く前のこの試験には、①対象の多くは腫瘍径が2cmより大きかった、②臨床病期IA期では10-20%のリンパ節転移があると考えられるが、縮小手術にはリンパ節郭清を伴わない楔状切除が含まれていた、③肺野末梢以外も対象としており縮小手術では十分な断端が確保できていない可能性があった、といった問題があり、臨床病期IA期の中でもさらに早期の病変に限った場合に、肺葉切除が標準治療であるのかどうかは疑問視されてきた。これらの批判に加え、胸部CTを用いた検診が普及しているわが国では諸外国に比べ、肺癌が早期に発見されるため、これらに対して縮小手術の可能性を模索するアプローチが続けられてきた。小型肺癌に対する根治的縮小手術が肺葉切除に代わりあらたな標準治療となりうるかどうかを検証するために現在JCOGでは画像的非浸潤癌を除く臨床病期IA期非小細胞癌(最大腫瘍径2cm以下)を対象として、試験治療である区域切除が、現在の国際標準治療である肺葉切除に比べて全生存期間において非劣性であることをランダム化比較検討する第Ⅲ相試験を実施している。

## V 結 語

肺癌外科切除後の生存率は年代とともに向上してきた。これは主にCT検診により肺野末梢の小型肺癌の増加が関与していた。特に増加の著しいスリガラス濃度を有する腺癌症例に対してはHRCTによる画像診断と病理組織像の比較によりこれまでの病理学的な予後因子が術前に予測可能になりつつある。今後これらの肺癌に対象を絞った場合に根治的縮小手術の妥当性を証明できる可能性がある。

## 文 献

- 1) Noguchi m, Morikawa A, Kawasaki M, et al. :Small adenocarcinoma of the lung . Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 75:2844-2852. 1955.
- 2) 古泉直也：肺腺癌におけるthin-section CT像と病理組織像の対比。肺癌34: 199-207, 1994.
- 3) 古泉直, 酒井邦夫, 小田純一, 他：肺腺癌における高分解能CTと病理像との対比。臨床放射線0: 785-793, 1995.
- 4) 齊藤友雄：小型肺腺癌における高分解能CTと病理組織像 (Noguchi分類) との対比。日本医学放射線学会雑誌 58 : 197-203, 1998.
- 5) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Shimosato Y, Naruke T: Lymph node involvement , recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinoma: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 (6) : 1125-1134, 1996.
- 6) Ginsberg RJ, Rubinstein LV,: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer .Lung Cancer Study Group . *Ann Thorac Surg* . 60 : 615-623, 1995.
- 7) Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. :Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer : Time trend in 1,465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* . 77 : 1926-1930, 2004.
- 8) Harada H, Okada M, Sakamoto T, et al. :Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thrac Surge* . 80: 2041-2045, 2005.
- 9) Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al.: Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 114: 347-353, 1997.
- 10) Yokokawa K, Tubota N, Kodama K, et al. :Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: The final report. *Ann Thorac Surg* . 73: 1055-1058, 2002.
- 11) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. :Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Surg* . 125: 924-8, 2003.
- 12) Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al: Early results of a prospective study of limited resection for bronchioalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 71: 971-974. 2001.
- 13) Okada M, Tubota N, Yoshimura M, et al. :Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 116: 949-953, 1998.