

## 特別寄稿

## 当施設での肺癌手術の最近の現況

## Recent State of Lung Cancer Surgery at Our Institution

吉谷 克雄

Katsuo YOSHIYA

## 要 旨

1998年以来、肺癌が癌死亡原因の第1位となっている。2017年の新潟県悪性新生物死亡者のうち気管・気管支及び肺悪性新生物は男性では第1位、女性では第5位であった。日本胸部外科学会の年次報告によれば2016年の原発性肺癌手術例は42,107件で一般胸部外科手術の51.2%に相当し、2002年に比べ2.2倍と毎年増加傾向にある。新潟県での肺癌手術も徐々に増加傾向にあり、過去10年の平均では年間818例で当院はその約25%を担当している。HRCTが導入されてから、検診で発見される末梢小型肺腺癌の比率が高くなりこれまで標準手術とされていた肺葉切除から画像で非浸潤性の評価により肺葉切除以下の縮小手術の妥当性についての臨床試験の結果が待たれる。

呼吸器外科領域特に肺癌外科でも胸腔鏡手術が増加し、2018年の当院の肺癌手術の82.6%が胸腔鏡手術であった。

## はじめに

1998年に日本で肺癌が癌死亡原因の第1位となつてからすでに20年が経過した。

2019/2020「国民衛生の動向」による平成30年の肺悪性新生物による死亡者数は男性では5万2,400人と依然、癌死亡原因の第1位のままであり、女性は2万1,922人で大腸癌に次いで癌死亡の原因の第2位で肺悪性新生物が悪性新生物死亡全体に占める割合は、男性は24.0%、女性は14.1%であった。年齢調整死亡率を見ると、男女とも平成10年頃まで大きく上昇していたが、近年は微減傾向である<sup>1)</sup>。

平成30年の新潟県福祉保健年報によると平成29年の新潟県悪性新生物死亡者数は7,907人で男性死亡者数：4,639人中、気管・気管支及び肺悪性新生物が死因となったものは1,099人と第1位(23.7%)で女性は3,268人中、気管・気管支及び肺悪性新生物が死因となったものは394人で第5位(12.1%)であった<sup>2)</sup>。

当院での肺癌手術症例は年代ごとに増加傾向にあり、1995年にHRCTが導入されて以来、肺野末梢病変、特に腺癌のCT画像について多くの所見が得ら

れた。

増加する肺野末梢の早期肺がんに対する手術術式に対する当科での取り組み、さらに呼吸器外科領域での、特に肺癌手術における内視鏡下手術についての当科での近況について報告する。

## I 肺癌の手術症例の変化

日本胸部外科学会の年次報告<sup>3)</sup>によれば2016年の原発性肺癌手術例は42,107件で、全一般胸部外科手術51.2%に相当する。肺癌手術は毎年増加傾向にあり、2001年の2.2倍であった。肺癌手術42,107例のうち、胸腔鏡補助下手術は28,568件で全肺癌手術の67.8%、肺葉切除は30,597件で全肺癌手術の72.0%。肺葉切除未満の縮小手術は10,666件で、全肺癌手術の25.3%であった。

新潟県内の原発性肺癌手術症例については(図1)

新潟呼吸器外科研究グループ12施設での原発性肺癌手術症例は、2009年から2018年までの10年間では平均年間818例で、年間700例後半から800例前半の手術が行われており、当院では年平均207例で、新潟県の全手術数の約25%を担当している。

手術を行った肺癌の発見動機も年代と共に大きく

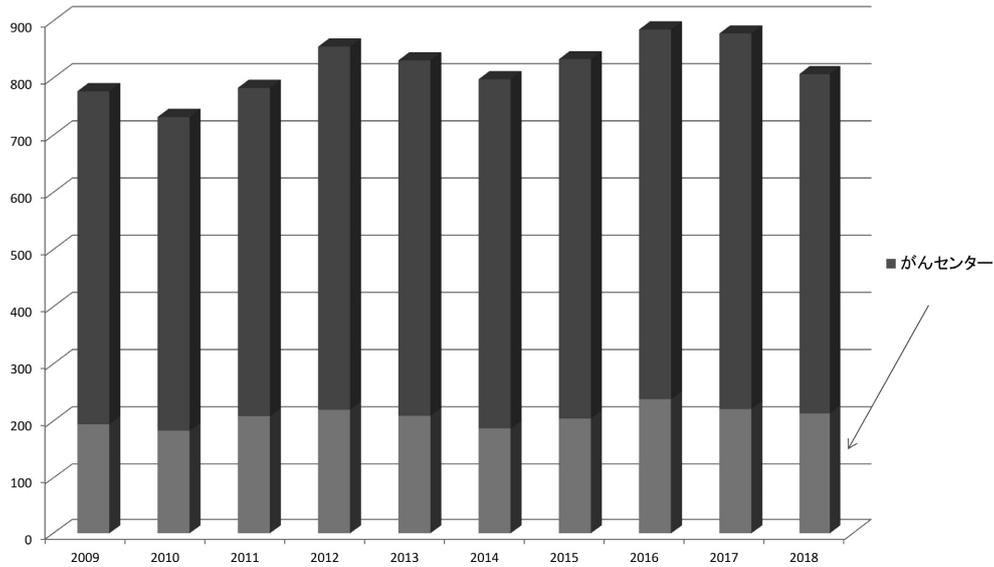


図1 新潟県内の原発性肺癌手術数

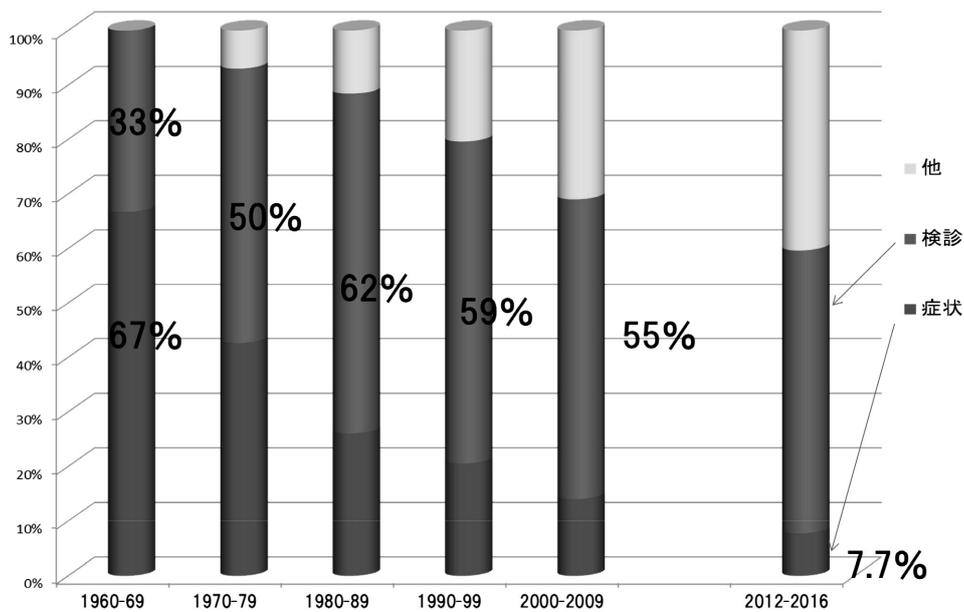


図2 肺癌手術例の年代別発見動機 (新潟県立がんセンター)

変化しており、当院での手術症例の検討では(図2)、1960年代は、何らかの症状で発見されるものが多かったが、検診の普及とともに、検診発見で手術を行った症例が50-60%になっている。これはCT、特に1995年に導入されたHRCTにより末梢の小型腺癌の発見が多くなった事が大きな原因と考えられる。

また、検診や症状以外での発見動機については、当院での肺癌手術後の経過観察中、第二肺癌として発見された手術例が近年10-15%ほどある。また肺癌以外の悪性疾患の治療前検査時や治療後の経過観察中に肺癌を発見されるものが検診、症状以外の

発見例の30%ほど見つかった。これは悪性腫瘍全般を多く診ている当院に特に多いと考えられる。

## II 臨床病期 I 期非小細胞肺癌の外科治療に対する当科での取り組み

1997~2001年に末梢小型肺癌に対する積極的縮小手術の第II相試験を実施(128例)し、術後5年生存率は92.1%と肺葉切除に劣らない成績が得られたことをふまえて、新潟呼吸器外科研究グループで2005年1月から2008年4月まで末梢小型肺癌に対する縮小手術と肺葉切除の第III相比較試験を行い、「末梢小型肺癌の切除術式に関する第III相試験」と

して第66回日本胸部外科学会定期学術集会2013/10/17にて発表した。

適格条件は臨床病期IA期の非小細胞肺癌またはその疑いで、肺野末梢型で画像上腫瘍径2cm以下、縮小手術（区域切除，部分切除）で切除可能な20歳から75歳までの症例，呼吸機能等で肺葉切除も可能で，術前のCEA値が正常である症例とした。

64例が登録され，縮小手術32例，肺葉切除32例となった。患者背景では肺葉切除に男性が多く，縮小手術に女性が多かったほかは年齢，病理病期，組織型，腫瘍最大径に差はなかった。再発死亡例は4例あり，葉切群に骨転移，縦隔リンパ節転移が各一例。縮小群に多発骨転移，肝転移が各一例みられた。第二癌発生例は葉切群の2例にみられ1例は手術（LUL後，Rt.S6区域切除）が行われ，他の1例はSBRT（LLL後Rt.S1にSBRT）で治療された。その他56例は無再発生存中であった。5年生存率は両群とも93.8%と良好で，5年無再発生存率は葉切群で90.6%，縮小群で93.8%，両群に有意差はなかった。呼吸機能検査では術前からのVC，FEV1.0の低下率の比較では，縮小手術による温存効果が術後早期（3月，6月，2年目）に認められた。

この発表で肺野末梢小型非小細胞肺癌における縮小手術は生存率，無再発生存率で肺葉切除と差はなく（図3，図4），術後早期は縮小手術で呼吸機能温存が期待できるとした（表1，表2，図5，図6）。

### Ⅲ 臨床病期I期非小細胞肺癌に対する外科治療

早期肺癌に対する標準治療は外科切除である。

CTの解像度の進歩とともに早期肺癌の発見やすりガラス陰影（ground-grass opacity: GGOあるいはground-grass nodule: GGN）を主体とする肺胞上皮癌と高分化腺癌の検出が増加し，CT所見で肺癌の浸潤性が推定できるようになり，根治を目指した縮小手術が多く行われるようになった一方，不用意な縮小手術の適応は局所再発につながることも判明している。

これまで肺葉切除が標準治療とされていた理論的根拠は1995年に発表された米国のLung Cancer Study Group（LCSG）によって行われた肺葉切除と縮小切除を比較した唯一の第Ⅲ相試験である<sup>4)</sup>。この試験は，3cm以下の肺癌またはその疑いを対象として，術中に肺門及び縦隔のリンパ節を迅速病理診断

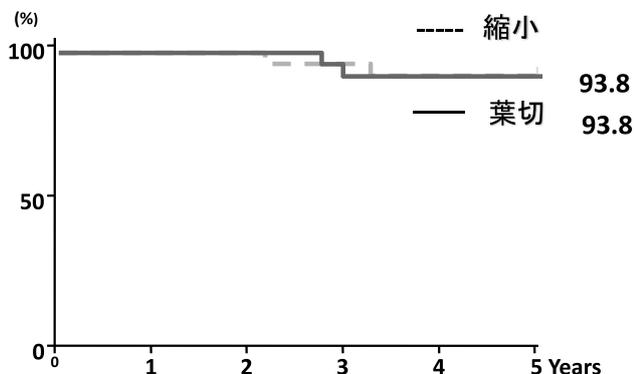


図3 累積生存率

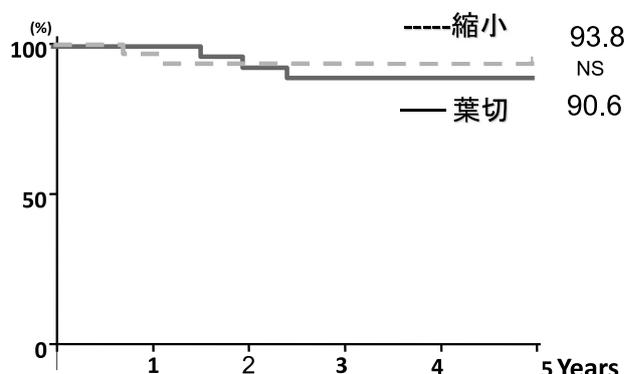


図4 無再発生存率

表1 術前からのVCの低下率の術式間比較

	縮小群	葉切群	p値
3M	11.9±14.1 (19)	24.9±11.1 (18)	0.001
6M	10.6±14.7 (22)	16.7±10.3 (21)	0.014
12M	10.2±13.5 (29)	15.9± 9.8 (27)	0.060
18M	8.9±16.1 (11)	14.7±11.1 (11)	0.076
24M	11.3±12.3 (27)	18.0± 9.0 (27)	0.011
60M	10.8±14.8 (17)	15.8± 8.9 (20)	0.104

% Median ± S.D.

新潟呼吸器外科研究グループ

表2 術前からのFEV1.0の低下率の術式間比較

	縮小群	葉切群	p値
3M	14.5±13.2 (19)	19.8±12.0 (18)	0.017
6M	12.0±13.9 (22)	17.9±10.6 (21)	0.049
12M	10.7±13.6 (29)	16.5±10.1 (27)	0.121
18M	6.9±15.5 (11)	16.3±13.3 (11)	0.016
24M	10.6±11.9 (27)	16.7± 9.3 (27)	0.013
60M	14.4±15.7 (17)	17.8± 9.2 (20)	0.341

% Median ± S.D.

新潟呼吸器外科研究グループ

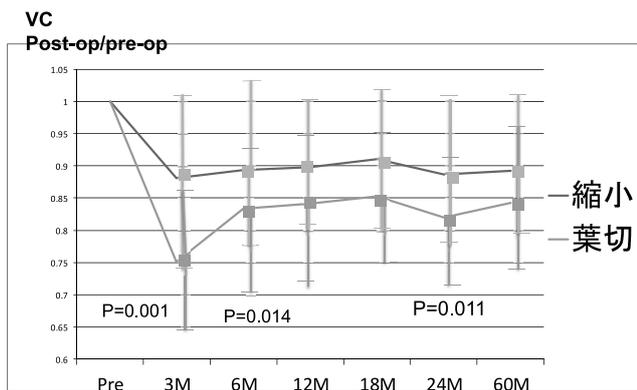


図5 術前からのVCの低下

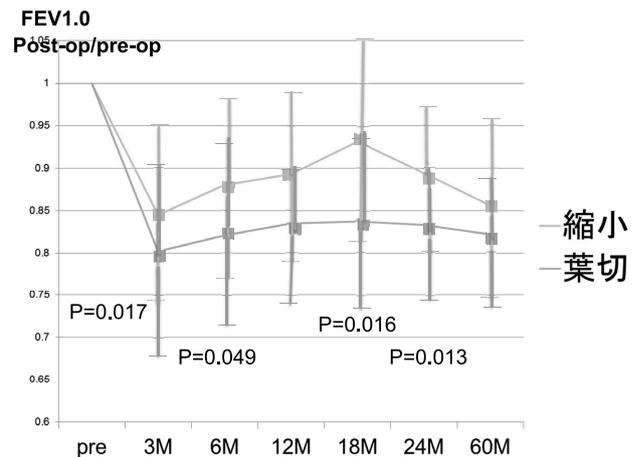


図6 術前からのFEV1.0の低下

に供しN0を確認した後に術中randomiseにより予後と比較した。primary endpointを全生存期間とした肺葉切除群と縮小切除（区域切除または楔状切除）群のランダム化比較試験であり、1982年2月から1988年11月までに276人の臨床病期IA期非小細胞肺癌患者が登録された。その結果、肺葉切除群の5年生存割合が約63%であったのに対して縮小切除群のそれは約42%であり（片側 $p=0.088$ ）、縮小切除はかなり劣る可能性が示された。局所再発割合も肺葉切除群の方が低く（6%）、縮小切除群では約3倍（18%）の局所再発が認められた（ $p=0.008$ ）。2cm以下の肺癌に限って解析を行った場合も同様の傾向であった。この結果：臨床病期IA期非小細胞肺癌に対する標準術式は肺葉切除であり、縮小切除（区域切除または楔状切除）は肺葉切除に耐術可能な患者には積極的に行うべきではないとされている。この研究の問題点として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ているが、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。

近年、CT検診の普及により肺癌取扱い規約第7版での腫瘍径2cm以下のcT1aN0M0の非小細胞肺癌症例の発見頻度が増加している。

肺癌手術において重視すべきことは癌の根治性を大前提に機能温存を図ることである点から、これらを対象に区域切除の妥当性を検討した報告も見られるようになった。当院の成績をkoikeがまとめている<sup>5)</sup>が、1992年から2000年までの9年間で、臨床的、病理検査結果で腫瘍径2cm以下の小型肺癌の74例に対して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。局所再発は縮小手術群が2.7%、肺葉切除群は1.3%で有意差はなく。5年生存率も各々89%、

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。

一方病理学的に早期肺癌を同定し縮小手術を適応するという流れが生じた。

1995年に肺野末梢の病理学的早期肺癌の概念（Noguchi's classification）が報告され、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>6)</sup>。

病理学的早期肺癌を術前の胸部CT画像から推定し縮小手術を適応する研究となり、薄切り胸部CT上のconsolidationが腫瘍最大径の0.5以下であれば病理学的な早期肺癌であることが示され、この研究に基づいてJCOG0804/WJOG4507Lが開始された。これは術前胸部薄切CT画像に基づく2cm以下の肺野末梢の早期肺癌（CT画像的非浸潤癌）に対する縮小手術（原則 楔状切除）の有効性と安全性を検討する研究である。2009年5月から2011年4月までに51施設から333例が登録され、当院からは6例が登録された。2017年にfinal resultが報告された。

平均年齢62歳、男性110例、女性223例と女性優位。術前CTでの中間腫瘍径は1.20cm（0.53-2.00）でconsolidation径は2.00-0.48で中央値は0であった。

術式は258例が部分切除、56例が区域切除で5年無再発生存率は99.7%（95% CI, 97.7-100.0%）で局所再発は見られず、術前胸部薄切CT画像に基づく2cm以下の肺野末梢のGGO優位な画像的非浸潤癌に対して十分なsurgical marginを確保した縮小手術（おもに楔状切除）はfirst choiceであるとしている<sup>7)</sup>。

JCOG0802/WJOG4607Lは臨床病期IA期の肺野末梢小型非小細胞肺癌（最大腫瘍径2cm以下かつ、C/T比>0.5）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あることをランダム化比較試験により検証する試験である。2009年8月1

日から2018年10月31日まで1100例が登録され、当院からも87例が登録された。2017年AATSでそのinitial result (術後合併症の比較検討) が報告された。肺葉切除群554例、区域切除群552例で、区域切除群の1例は部分切除で、22例の肺葉切除移行があり、最終的に区域切除529例となった。腺癌が1003例、扁平上皮癌75例で7例以外はR0切除となった。術中出血は肺葉切除群44.5mlに対して区域切除群50mlと区域切除群に有意に多く ( $p=0.012$ )、輸血頻度、術後の胸腔ドレーンの留置期間、自動縫合器の使用本数に差はなかった。Grade 2以上の術後早期合併症に関して、上室性不整脈、肺炎、反回神経麻痺、乳糜胸、無気肺に関しては同等であったが、術後肺痿に関しては区域切除に有意に頻度が高かった ( $P=0.042$ )、術後肺合併症に関しては重喫煙者と複雑な区域切除が有意な予測因子となった。JCOG0802/WJOG4607Lの最終報告は2020年になされる。予後で区域切除が非劣性で、かつ呼吸機能が区域切除群で10%良好であることが示されてはじめて、区域切除が標準となる<sup>8)</sup>。

#### IV 内視鏡 (胸腔鏡手術) による呼吸器外科手術

胸腔鏡は、1910年にJacobaeusが結核に対する人工気胸術に際し、胸膜癒着焼灼術として開発された<sup>9)</sup>。その後気胸の治療や肺生検の報告がされていた。

1989年に米国の外科学会総会において腹腔鏡下胆嚢摘出術の報告を機に、1990年から急速な勢いで広まって、この手術手技がそのまま呼吸器外科領域に及んで行った。

高性能ビデオシステム、エネルギー・デバイスと呼ばれる組織凝固機能と切開の機能を兼ねた手術器具の開発とともに、内視鏡下の手術手技の急速な進歩と共に普及した。

外科治療全般における近年の進歩は、内視鏡手術による低侵襲化である。

呼吸器外科領域においても胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracic surgery; VATS) の技術革新と導入は目覚ましく、胸部外科学会の年次報告<sup>1)</sup>によれば2016年の良性肺腫瘍2,124例中、VATSは2,015例で94.8%を占め、肺悪性腫瘍においても42,482例中、VATSは26,568例と67.2%を占めた。原発性肺癌手術に限っても42,107例中、VATSは28,568例、67.8%で、さらにVATS肺葉切除は19,697例で肺癌での肺葉切除30,597例の64.3%に相当する。

胸腔鏡下手術には様々な定義があり、施設により現在も一定していない。当院では、胸腔鏡を肺癌手術に導入した2004年当時の直視を併用した胸腔鏡補助下手術の時代を経て、現在は主にモニター視のみの完全鏡視下手術が行われている。

当科では2004年ころから、原発性肺癌に対する根治手術に対して胸腔鏡補助下+小開胸で直視を併用した手術が行われ始めた。この時代が数年続き、2014年からモニター視のみの完全鏡視下手術を取り入れた。2014年には全肺癌手術の5.9%であったが、術者の固定と手技の安定化と共に、2015年以降年々増加し、2016年には40.3% 2017年には50.2%となり、2018年には肺癌手術213例中、176例 (82.6%) に完全鏡視手術が行われた。(図7)

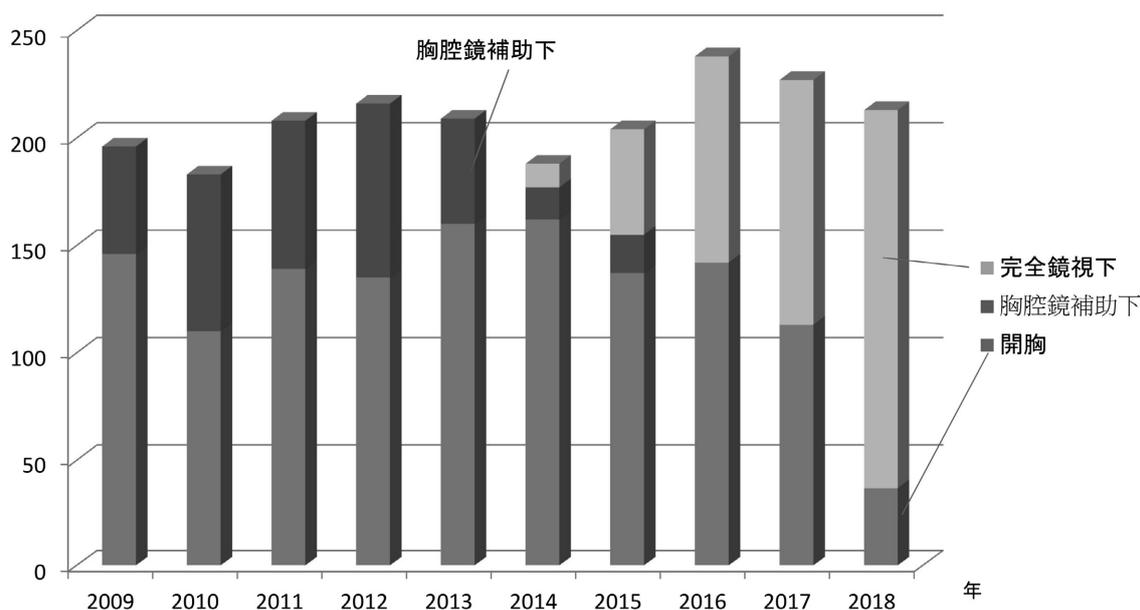


図7 新潟県立がんセンター新潟病院における原発性肺癌に対する胸腔鏡手術

新潟県内11施設での過去3年間での肺癌手術における胸腔鏡手術は、2016年は885例中595例(67.2%)、2017年は878例中581例(66.2%)、2018年は807例中601例(74.5%)である。施設により胸腔鏡手術数に差がみられるが、全体として肺癌における胸腔鏡手術の割合は増加している。

肺癌診療ガイドライン2018年度版によれば臨床病期I期非小細胞肺癌に対しては胸腔鏡補助下肺葉切除を行うように提案している。〔推奨の強さ:2, エビデンスの強さ:B, 合意率:57%〕となっている。臨床病期I期非小細胞肺癌に対するVATS肺葉切除については、2つのランダム化比較試験が報告されている。Kirbyら<sup>10)</sup>は臨床病期I期の非小細胞肺癌55例についてランダムに割り付け、標準開胸肺葉切除(N=30)とVATS肺葉切除(N=25)を比較した試験で、手術時間、術中出血量、ドレーン留置期間、在院日数に関して両群間で有意差はなかったが、大部分は術後の気漏の遷延であるが、開胸群に術後合併症が有意に(P<0.5)多かったと報告している。

またSugiら<sup>11)</sup>は臨床病期I A期非小細胞肺癌100例を標準開胸肺葉切除(N=52)とVATS肺葉切除(N=48)に分けて比較したところ、郭清リンパ節個数、リンパ節転移頻度、再発率、5年生存率では両群間に差を認めず、VATS肺葉切除は標準開胸肺葉切除と同様の優れた5年生存を達成したとしている。Yanら<sup>12)</sup>はこの2つのランダム化試験と19の非ランダム化試験のメタアナリシスの結果を報告し、VATSと開胸手術では手術時間、出血量、ドレーン留置期間、在院日数、肺瘻の遷延、不整脈、肺炎、術後死亡、局所再発の頻度に有意差はなかったが、VATS群のほうが有意に遠隔転移が少なく5年生存率も良好であった為、早期非小細胞肺癌患者に対してのVATS肺葉切除は適切な手技であるとした。VATSが開胸手術に比較して、予後、侵襲性、安全性に関して、同等ないし優れていると肯定的な研究は多いが、これらの報告の多くが単施設の後ろ方視的な解析に基づくもので、十分な症例を検討したランダム化試験の実施は今後も困難であると考えられる。内視鏡手術を安全に施行していくためには、術者の技術認定という考え方がある。消化器外科領域では既に始まっているものの、呼吸器外科領域ではいまだ採用されておらず、今後、胸腔鏡手術手技の標準化、指導制度の整備などの課題を解決する必要がある。内視鏡での観察、操作のための3D-CCDカメラの画質の向上や、新たなdeviceや鉗子類の開発は目覚ましく、今後、技術の普及と一般化が期待できる。

## まとめ

1998年以来、肺癌による死亡数は悪性腫瘍の中で1位を保っている。薄切りCTによる画像評価により末梢小型肺腺癌の手術症例は増加し、これらの症例に対する低侵襲と根治性を求めた縮小手術が今後標準術式になる可能性がある。また、呼吸器外科領域における内視鏡手術もますます増加し、モニター画質の向上と新たなdeviceやstaplerの開発と共に、技術の普及と一般化が期待できる。

## 参考文献

- 1) 厚生労働統計協会: 国民衛生の動向2019/2020 第2章 人口動態 2. 死亡 2) 死因の概要. 厚生指針. 66(9): 61-67. 2019.
- 2) 新潟県福祉保健部福祉保健課編: 平成30年福祉保健年報. p45. 新潟県福祉保健部. 2019.
- 3) Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 67(4): 377-411, 2019.
- 4) 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. 60(3): 615-623, 1995.
- 5) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al.: Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 125(4): 924-928. 2003.
- 6) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al.: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75(12): 2844-2852. 1995.
- 7) Suzuki K, Watanabe S, Wakabayashi M, et al.: A Nonrandomized Confirmatory Phase III Study of Sublobar Surgical Resection for Peripheral Ground Glass Opacity Dominant Lung Cancer Defined with Thoracic Thin-section Computed Tomography (JCOG0804/WJOG4507L). J Clin Oncol. 35(suppl): abstr. 8561. 2017. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.8561](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8561)
- 8) 鈴木健司: 臨床病期I期非小細胞肺癌に対する外科治療. 肺癌. 57(Suppl): 692-694. 2017.
- 9) Jacobaeus HC: Ueber die Möglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. Munch Med Wschr. 57(40): 2090-2092. 1910.
- 10) Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, et al.: Lobectomy-video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 109(5): 997-1001. 1995.
- 11) Sugi K, Kaneda Y, Esato K.: Video-assist thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. World J Surg. 24(1): 27-31. 2000.
- 12) Yan TD, Black D, Bannon PG et al.: Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 27(15): 2553-2562. 2009.