

肺癌に対する消極的縮小手術 —再発・生命予後に関わる因子の解析—

あら き くに お 目 つぎ ひろ ゆき
荒 木 邦 夫 目 次 裕 之

キーワード：肺癌，消極的縮小手術，慢性呼吸器疾患合併

要 旨

【はじめに】肺癌に対する消極的縮小手術の予後を予測する臨床病理因子が見いだせるかどうか，後方視的に解析した。【対象と方法】2014–19年の期間でI期非小細胞肺癌に対する消極的縮小手術（肺区域切除，肺部分切除）を実施した41例を対象とした。無再発/再発群と生存/死亡群に分け，各群での周術期臨床病理因子を比較解析した。【結果】再発6例（再発率14.6%），死亡9例（死亡率22.0%）。無再発/再発群において再発に寄与する因子は，慢性呼吸器疾患の併存，画像腫瘍浸潤径，病理腫瘍径・浸潤径であった。一方，生存/死亡群において生命予後に寄与する因子は，慢性呼吸器疾患併存のみであった。なお術式は再発・生命予後いずれにも寄与しなかった。【まとめ】慢性呼吸器疾患を有する肺癌症例は消極的縮小手術を選択しても術式に関わらず予後不良であることから，手術治療の選択は慎重な判断を要する。

はじめに

肺癌治療の多様化・個別化に伴い，高齢あるいは基礎疾患を合併した肺癌患者に対する消極的縮小手術の役割があらためて問われている。この一端を明らかにする目的で，再発ならびに生命予後不良を予測する臨床病理因子が見いだせるかどうか，症例を集積し後方視的に解析した。

対象と解析事項

2014年1月～2019年12月の期間，高齢や基礎疾患の併存，または低肺機能等の理由で肺区域切除あるいは肺部分切除とする消極的縮小手術を選択し実施したStage I非小細胞肺癌51症例のうち，1年以上の経過を追跡できた41症例（1年以内の死亡例を含む）を対象とした。

これら対象例の術後再発，再発後治療の詳細と予後および死因を明らかにした上で，無再発/再発群と生存/死亡群に群別した。

続いて各臨床病理因子を術前因子，手術・病理

Kunio ARAKI et al.

国立病院機構松江医療センター呼吸器外科

連絡先：〒690-8556 松江市上乃木5-8-31

国立病院機構松江医療センター呼吸器外科

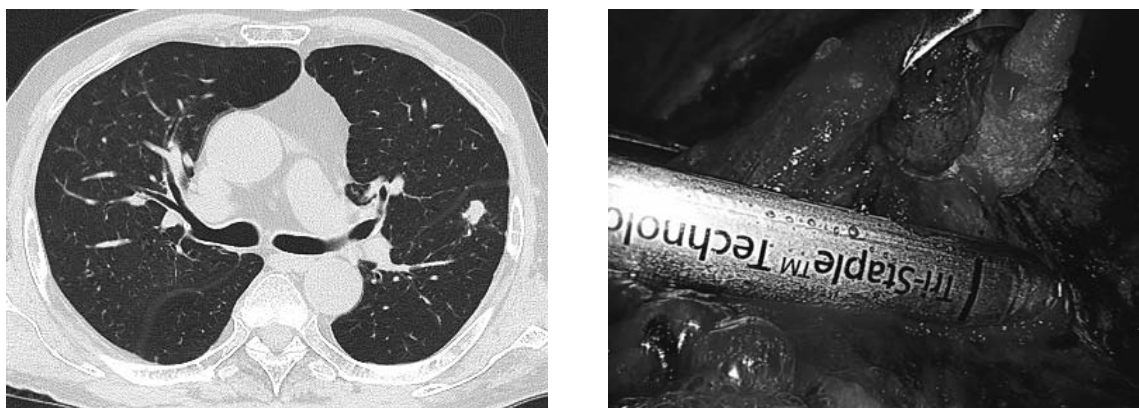


図1

A 胸部 CT：左肺癌に対する手術後経過観察中，左肺下葉に17 mm 大の充実結節影が出現。
B 手術所見：胸腔鏡下左肺下葉部分切除を実施。背景肺は気腫状変化が強い。

因子に分別し，無再発/再発群と生存/死亡群間で各因子を統計学的に比較し，再発および生命予後に関わる因子を見いだせるかどうか解析した。

統計解析は数値項目についてはt検定，事象項目については χ^2 検定を用い，比較検討を行った。

結 果

消極的縮小手術を行った代表的な肺癌症例を提示する。83歳男性。12年前に Stage IA 左肺扁平上皮癌に対し，左肺上葉部分切除（消極的縮小手術）を実施。経過観察中，左肺下葉に新たな陰影が出現した（図1 A）。同側再手術となることと，重度慢性閉塞性肺疾患（一秒量1.06 L，一秒率47.3%）を有していることから，今回も縮小手術を選択し胸腔鏡下左肺下葉部分切除を実施した

（図1 B）。術翌日に胸腔ドレーンを抜去したが，術後8日目に遅発性肺痿を生じ胸腔ドレーンを再挿入したため，入院が長期化。肺痿軽快後退院となった。永久標本病理で腫瘍径11 mmの扁平上皮癌（異時多発癌）と診断した。術後3年経過し，再発はない。

対象とした41症例の術後の転帰を示す（表1）。観察期間（中央値）は2-80（37）ヶ月。術後再発は6例（再発率14.6%）で，うち3例は再発後全身化学療法を実施したが，他2例は姑息的な放射線治療，1例は緩和治療を選択した。9例が死亡（死亡率22.0%）の転帰となり，うち癌死は5例・他病死は4例であった。他病死の1例は間質性肺炎急性増悪に伴う術後90日以内の合併症死であった。

表1 Stage I 非小細胞肺癌に対する消極的縮小手術（41例）の再発・生命予後

再発（率）	6 (14.6%)	再発後治療内容	全身化学療法：3 放射線治療：2 緩和治療：1
死亡（率）	9 (22.0%)	死因	癌死：5 他病死：4（合併症死：1）

生存期間（中央値） 2 - 74（36ヶ月）

表2 無再発/再発群間での周術期の各因子の比較

				数値項目は中央値			
術前因子	無再発 (35例)	再発 (6例)	p値	手術・病理因子	無再発 (35例)	再発 (6例)	p値
年齢	78.4	71.5	Ns	右側/左側	22/13	2/4	Ns
性別 (F/M)	13/22	0/6	Ns	上葉/下葉	21/14	4/2	Ns
BMI	22.6	23.4	Ns	区域切除/部分切除	13/22	1/5	Ns
喫煙係数	550	812.5	Ns	手術時間 (min)	118.0	90.5	Ns
アスベスト暴露歴	3	1	Ns	術中出血量 (ml)	30	5	Ns
慢性呼吸器疾患併存	16	6	0.017	VATS/開胸	32/3	6/0	Ns
循環器疾患	11	1	Ns	ドレーン留置期間 (day)	2.0	1.5	Ns
抗凝固剤投与	6	1	Ns	*G3以上の呼吸器合併症	4	1	Ns
糖尿病	7	0	Ns	G3以上の合併症	4	2	Ns
日常生活自立度: score1以上	0	0	Ns	病理腫瘍径 (mm)	18.0	24.5	0.014
VC (ml)	2780	2780	Ns	病理浸潤径 (mm)	16.0	22.0	0.045
%VC	99.0	87.6	Ns	p Stage IA1, IA2/IA3, IB	28/7	3/3	Ns
FEV1.0 (ml)	1920	1815	Ns	胸腔洗浄細胞診 (+)	1	0	Ns
FEV1.0%	72.6	67.7	Ns	カートリッジ洗浄細胞診 (+)	2	2	Ns
%DLCO	99.7	101.8	Ns	組織型 (Ad/non-Ad)	26/9	2/2	Ns
CEA (ng/ml)	3.4	5.05	Ns	分化度 (1, 2/3, 4)	26/9	5/1	Ns
シフラ (ng/ml)	1.4	1.4	Ns	胸膜浸潤 (+)	3	1	Ns
KL-6 (U/ml)	224	433	Ns	リンパ管侵襲 (+)	12	2	Ns
SP-D (ng/ml)	74.2	96.2	Ns	血管侵襲 (+)	16	2	Ns
HgB (g/dl)	13.5	14.4	Ns	EGFR遺伝子変異 (+)	9	2	Ns
ALB (g/dl)	4.4	4.4	Ns				
LDH (IU/l)	205.5	202.5	Ns				
T-Chol (mg/dl)	193	211.5	Ns				
eGFR (ml/min)	63	77	Ns				
D-ダイマー (ug/ml)	0.4	0.2	Ns				
NT-pro BNP (pg/ml)	110	45.3	Ns				
画像腫瘍径 (mm)	18	25	Ns				
画像浸潤径 (mm)	15	24	0.016				
PET SUV	3.02	4.73	Ns				
cStage IA1, IA2/IA3, IB	7/28	2/4	Ns				

*JCOG Clavien-Dindo分類

再発に関わる周術期の術前因子及び手術・病理因子を比較した結果を示す (表2)。術前因子については、慢性呼吸器疾患の併存と画像腫瘍浸潤径が再発に寄与する有意な因子となった。手術因子の比較では術式を含め有意な因子は示されず、病理因子では腫瘍径と腫瘍浸潤径が有意な因子となった。

生存に関わる周術期の術前因子及び手術・病理因子を比較した結果を示す (表3)。ここでも慢性呼吸器疾患の併存が生命予後に関わる有意な術前因子となったが、再発に関して有意となった画像腫瘍浸潤径は有意な生命予後因子とはならず。手術因子の比較ではここでも術式を含め有意な因

子は示されず、病理因子でも生命予後に関する有意な因子は得られなかった。なお慢性呼吸器疾患とは、肺気腫、間質性肺炎、塵肺症、肺アスペルギルス症、肺結核後遺症、治療を要する非結核性抗酸菌症などが含まれる疾患の総称とした。

考 察

肺癌に対する縮小手術は、耐術能を十分に有する肺癌患者に対し、敢えて肺容量を温存し治療切除を目指す積極的縮小手術と、高齢や低肺機能、基礎疾患合併などで肺葉切除が困難と予想する場合に行う消極的縮小手術に分類される。縮小手術とは一般的に肺部分切除あるいは肺区域切除いず

表3 生存/死亡群間での周術期の各因子の比較

術前因子	生存 (33例)	死亡 (8例)	p値	手術・病理因子	生存 (33例)	死亡 (8例)	p値
年齢	78.4	75.1	Ns	右側/左側	20/13	4/4	Ns
性別 (F/M)	21/12	7/1	Ns	上葉/下葉	20/13	4/4	Ns
BMI	22.6	23.4	Ns	区域切除/部分切除	10/23	4/4	Ns
喫煙係数	800	700	Ns	手術時間 (min)	106	199	Ns
アスベスト暴露歴	3	1	Ns	術中出血量 (ml)	19.0	103.5	Ns
慢性呼吸器疾患併存	15	7	0.037	VATS/開胸	30/3	8/0	Ns
循環器疾患	11	1	Ns	ドレーン留置期間 (day)	2	2	Ns
抗凝固剤投与	7	0	Ns	G3以上の呼吸器合併症	3	2	Ns
糖尿病	7	0	Ns	G3以上の合併症	3	3	Ns
日常生活自立度: score1以上	0	0	Ns	病理腫瘍径 (mm)	18	22	Ns
VC (ml)	2780	2835	Ns	病理浸潤径 (mm)	16	20	Ns
%VC	99.0	90.8	Ns	p Stage IA1, IA2/IA3, IB	25/8	6/2	Ns
FEV1.0 (ml)	1920	1835	Ns	胸腔洗浄細胞診(+)	0	1	Ns
FEV1.0%	70.4	68.1	Ns	カートリッジ洗浄細胞診 (+)	2	1	Ns
%DLCO	101.4	74.0	Ns	組織型 (Ad/non-Ad)	26/7	4/4	Ns
CEA (ng/ml)	3.3	4.85	Ns	分化度 (1, 2/3, 4)	24/9	7/1	Ns
シフラ (ng/ml)	1.25	1.25	Ns	胸膜浸潤 (+)	3	1	Ns
KL-6 (U/ml)	224	382	Ns	リンパ管侵襲(+)	11	3	Ns
SP-D (ng/ml)	107.4	68.0	Ns	血管侵襲(+)	15	3	Ns
HgB (g/dl)	13.7	13.9	Ns	EGFR遺伝子変異 (+)	9	2	Ns
ALB (g/dl)	4.3	4.4	Ns				
LDH (IU/l)	208	197	Ns				
T-Chol (mg/dl)	193	211.5	Ns				
eGFR (ml/min)	63	72	Ns				
D-ダイマー (ug/ml)	0.4	2.0	Ns				
NT-pro BNP (pg/ml)	110.0	49.9	Ns				
画像腫瘍径 (mm)	18.0	24.0	Ns				
画像浸潤径 (mm)	15.0	23.0	Ns				
PET SUV	3.02	4.73	Ns				
cStage IA1, IA2/IA3, IB	27/6	4/4	Ns				

れかの術式と定義される。

積極的肺区域切除に関しては、本邦で行われた全国規模の臨床試験において肯定的な成績が示されつつも¹⁾、2020年肺癌診療ガイドライン²⁾では「提案」の域に留まっている。一方、耐術能の低い肺癌患者に対する消極的縮小手術についても、ガイドライン²⁾内では「提案」であり、明らかな意義は不十分とされる。特に区域切除を行うとなるとそれなりの手術侵襲が加わり、周術期合併症対応に苦勞することも少なくない。自験例でも術後間質性肺炎急性増悪に伴う合併症死を一例経験したことは、区域切除を選択した上で重大な意味を持つ。

縮小手術に関わる予後因子として腫瘍切除マージン、切除断端細胞診といった手術側因子が予後不良因子として報告されているが³⁾、患者側因子についてはまとまった報告をみない。本検討では、再発に関わる因子は慢性呼吸器疾患の併存、画像腫瘍浸潤径、病理腫瘍径・浸潤径となり、生命予後に関わる因子は慢性呼吸器疾患の併存であることが示された。腫瘍径は切除マージンと関連している可能性はあるが、断端細胞診の意味合いとして実施している手術時の自動縫合器カートリッジ洗浄細胞診に関しては、本検討では有意な再発因子とはならなかった。これについてはさらに症例を蓄積しての再検討を要する。慢性呼吸器疾患の

併存が周術期呼吸器合併症の発症に繋が⁴⁾、延いては生命予後と関連していることは容易に連想される。これが本検討において再発率とも関連していることが示されたことは理由の説明ができかねるものの、慢性呼吸器疾患と肺癌発生・悪性度との深い関係性を表す特筆すべき事項と考える。

一方再発に関わる因子となることが予想された術式については、再発・生命予後いずれにも関与しなかった。文献的には消極的縮小手術といえども切除マージンの確保、肺門部リンパ節転移の評価の目的で区域切除を選択すべきとの意見が多い⁵⁾、本検討においては消極的肺区域切除の意義は示されなかった。現在この消極的區域切除についての大規模前向き臨床試験が開始されており⁶⁾、

手術侵襲に見合った有用性・安全性を確立する意味で試験の結果が待たれる。

以上本検討では、消極的縮小手術の予後に関する因子は術式ではなく、患者側因子である慢性呼吸器疾患併存が最も有意な因子となることが示された。消極的縮小手術を選択する際は、患者側因子を踏まえての判断が重要と考える。

本論文要旨は第62回日本肺癌学会学術集会(2021年11月26日、於横浜市)で発表した。

利益相反 (Conflict of Interest: COI)

開示すべき COI はない。

文 献

- 1) Aokage K, et al: A non-randomized confirmatory trial of segmentectomy for clinical T1N0 lung cancer with dominant ground glass opacity based on thin-section computed tomography (JCOG 1211): Gen Thorac Cardiovasc Surg, 65: 267-72, 2017
- 2) 日本肺癌学会編, 肺癌診療ガイドライン2020年版: 金原出版, 69-70, 2020
- 3) Takahashi N, et al: Optimal sublobar resection for c-stage I non-small cell lung cancer: significance of margin distance to tumor size ratio and margin cytology (supplementary analysis of KLSG-0801): complete republication: Gen Thorac Cardiovasc Surg, 67: 690-6, 2019
- 4) 渡部洋介, 他, 肺切除術における術後呼吸器合併症に関する検討: 理学療法科学, 25: 385-90, 2010
- 5) Sawabata N, et al: Locoregional recurrence after pulmonary sublobar resection of non-small cell lung cancer; can it be reduced by considering cancer cell at the surgical margin?: Gen Thorac Cardiovasc Surg, 61: 9-16, 2013
- 6) Shimoyama R, et al: A multi-institutional randomized phase III trial comparing anatomical segmentectomy and wedge resection for clinical stage IA non-small cell lung cancer in high-risk operable patients: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 1909: Jpn J Clin Oncol, 50: 1209-13, 2020