

当院における異時性多発肺癌に対する手術症例の検討

阪本 仁¹⁾ 森村 祐樹¹⁾ 磯和 理貴¹⁾
小阪 真二¹⁾ 三浦 聖高²⁾ 久良木隆繁²⁾

概 要：異時性多発肺癌はMartiniらの診断基準を満たし、当科で2000年から2013年の初回手術後の第2癌、第3癌に対する19手術（各手術は2年以上の間隔）、17症例を対象とした。男性8例、女性9例。初回手術時年齢中央値66歳、2回目72歳。初回手術と2回目手術までの期間中央値は5.0年（5年以上9例）。初回術式は1肺葉切除／2肺葉切除／区域切除が15／1／1、2回目は肺葉切除／残存肺全摘／区域切除／部分切除が3／2／8／4、3回目は部分切除2。初回術後病理病期（取り扱い規約7版）IA／IB／II以上が12／3／2、2回目は0／IA／IB／II以上が2／10／2／3例、3回目は0／IAが1／1。2回目手術から5年生存率は58.9%であった。異時性多発肺癌の頻度と手術症例の5年生存率は諸報告と同等であった。肺癌術後2年以上経過し、異時性肺癌を疑う症例では手術による診断と治療が重要である。

索引用語：異時性多発肺癌、外科的切除、縮小手術

Surgical cases of metachronous multiple lung cancer: a single institutional study

Jin SAKAMOTO¹⁾ Yuki MORIMURA¹⁾ Noritaka ISOWA¹⁾
Shinji KOSAKA¹⁾ Kiyotaka MIURA²⁾ and Takashige KURAKI²⁾

背 景

近年の肺癌治療の進歩と患者の長期生存により肺癌初回術後に新たな肺癌（異時性多発肺癌）を疑う病変を発見する機会が増えている。異時性多発肺癌と再発転移肺癌の鑑別は難しいこともあるが、肺癌診療ガイドライン（2016年度版）において異時性多発肺癌に対しては、耐術能があれば外科治療を考慮してよいとされる（グレードC1）。今回、当院における異時性多発肺癌に対する手術成績を諸報告と比較し、妥当性や問題点について検討したい。

対象と方法

1975年のMartiniらの診断基準¹⁾がこれまで広く用

いられている（条件①）。当院にて2000年1月～2013年12月に初回手術を施行した症例から、①に加えて、異時性であることを厳格にするため、2回目の手術は初回から2年以上経過（条件②）、3回目の手術は2回目から2年以上経過（条件③）した症例を対象とした（表1）。診療記録より年齢、性別、喫煙歴、術前呼吸機能（1秒量、%1秒量）、組織型、術後病理病期（肺癌取り扱い規約7版）を検索し臨床的な特徴について検討した。さらに、生存曲線については、Kaplan-Meier法を用いて累積生存曲線を作成した。さらに、2回目手術からの生存曲線においてLog-rank検定を用いた単変量解析を2回目手術における①術後病理病期が0、IA期かそれ以外の病期、②標準術式（肺葉切除以上）か縮小術式（区域切除、部分切除）につ

1) 島根県立中央病院 呼吸器外科

2) 島根県立中央病院 呼吸器科

1) Department of Thoracic Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital

2) Department of Respiratorology, Shimane Prefectural Central Hospital

表1 本報告において異時性肺癌症例は①、②、③を満たすものとした。

①	Martiniら ¹⁾ の診断基準を満たす
	A. 組織型が異なる
	B. 組織型が同じで、以下のいずれかの条件を満たす
	1. 少なくとも2年以上の間隔をおいて発生している または
	2. 上皮内癌から発生している または
	3. 二次肺癌が異なる肺葉あるいは異なる肺から発生しているが、
	a. 両者に共通のリンパ経路に癌がない
	b. 診断時点では肺以外に転移がない
②	2回目の手術は初回から2年以上経過
③	3回目の手術は2回目から2年以上経過

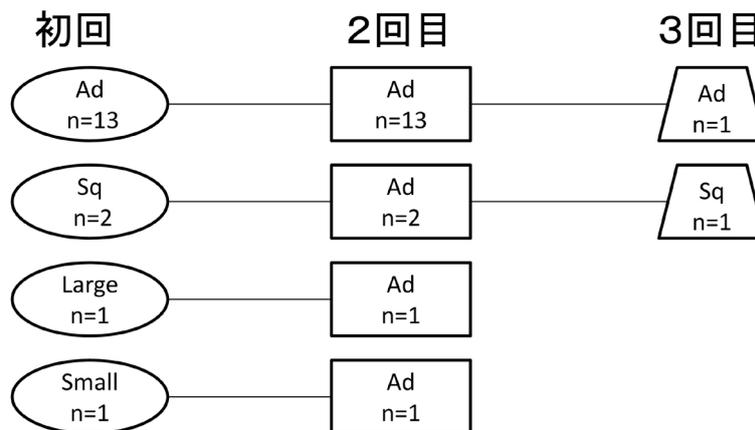


図1 初回、2回目、3回目における組織型。
Ad;腺癌 Sq;扁平上皮癌 Large;大細胞癌 Small;小細胞癌

いて行い、 $p < 0.05$ を有意差があるとした。

結 果

2000年1月～2013年12月に施行した部分切除を除いた原発性肺癌手術症例数は487例であった。

そのうち、上記の条件を満たした異時性多発肺癌症例数は17例（3.5%）であった。さらに、2症例は第3癌に対して、3回目の手術を行っており全手術数は19であった。

男性は8例、女性9例であり、年齢は初回手術で53から79歳（中央値66.0、平均値66.2）で、2回目手術で64から83歳（中央値72.0、平均値72.3）、3回目手術で68、84歳であった。

初回から2回目手術までの期間は2.1から15.8年（中央値5.0、平均値6.0）であり、初回手術より2回目の手術が5年以上経過していた症例は9例（1.8%）であった。

喫煙歴は8例に認め、喫煙指数は100から2200までであり、中央値は880.0、平均値は974.3であった。

術式は初回手術では1肺葉切除が15例、2肺葉切除が1例、区域切除は1例であった。2回目手術では1肺葉切除が3例、残肺全摘出術が2例、区域切除が8例、部分切除が4例であった。2回目手術において、初回手術と同側が6例、対側が11例であった。3回目手術では2例が部分切除であった。

病理病期（取り扱い規約7版）は、初回術後はIA期が12例、IB期が3例、IIA期が1例、IIB期が1例、2回目術後は0期が2例、IA期が10例、IB期が2例、IIA期が1例、IIB期が1例、IIIA期が1例、3回目術後は0期が1例、IA期が1例であった。

組織型（図1）は初回手術において腺癌が13例、扁平上皮癌が2例、大細胞癌と小細胞癌が各1例であった。2回目手術においては全17例が腺癌であった。3回目手術においては腺癌が1例、扁平上皮癌が1例であった。

肺機能は術前1秒量（平均±標準偏差）が初回術前 $2,341 \pm 509$ ml、2回目術前 $2,056 \pm 430$ ml、3回目術前 $1,870$ ml、 $1,790$ mlであり、%1秒量は初回術前

116.5±11.0%、2回目術前106.2±10.7%、3回目術前89.0%、99.0%であった。

2回目手術からの5年生存率は58.9%であった(図2)。2回目手術からの生存率について単変量解析を

2回目手術における①術後病理病期が0、IA期かそれ以外(図3)、②標準術式(肺葉切除以上)か縮小術式(区域切除、部分切除)(図4)について行ったが、いずれも有意差を認めなかった。

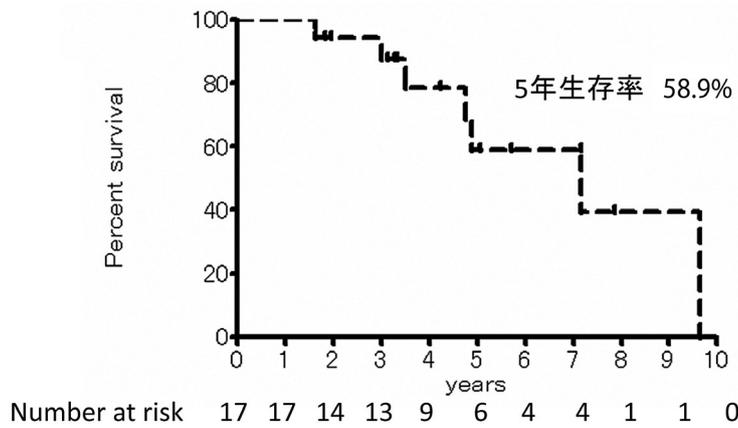


図2 全症例の2回目手術後の生存曲線

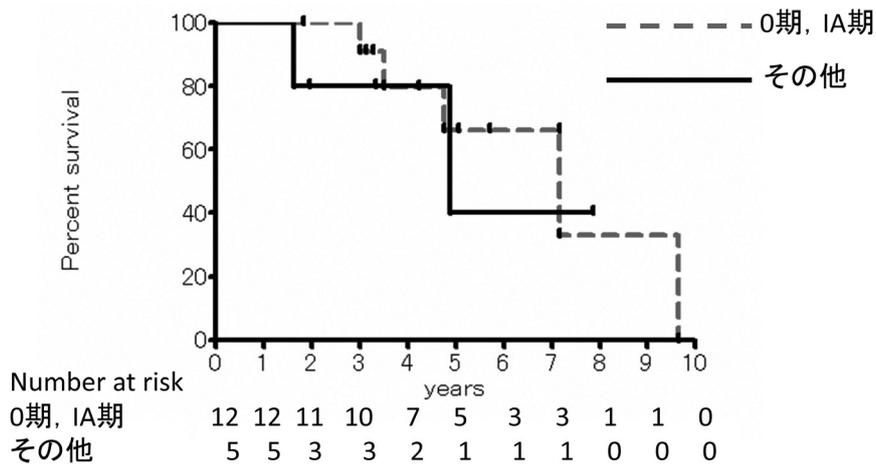


図3 2回目手術からの生存率の単変量解析

2回目手術の術後病期0, IA期 (n=12 点線) とその他 (n=5 実線)

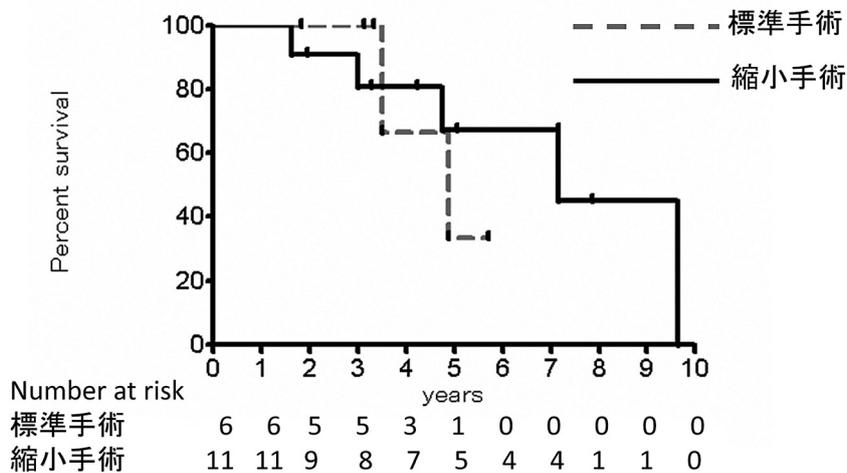


図4 2回目手術からの生存率の単変量解析

2回目の術式 標準手術 (n=6 点線) と縮小手術 (n=11 実線)

表2 全手術患者数に対する異時性肺癌手術患者の頻度

異時性肺癌手術患者数, 割合	/全手術患者数	
114例 4.0%	/2,867	Faberら 1993年 ²⁾
28例 3.0%	/908	Okadaら 1997年 ³⁾
127例 4.1%	/3,089	van Rensら 2000年 ⁴⁾
35例 4.3%	/800以上	Asaphら 2000年 ⁵⁾
69例 3.2%	/2,107	Battafaranoら 2004年 ⁶⁾
58例 3.0%	/1,900	Leeら 2009年 ⁷⁾
143例 2.1%	/6,741	Yangら 2014年 ⁸⁾
17例 3.5%	/487	本報告

表3 異時性肺癌切除（2回目手術）からの5年生存率、0期又はIA期の割合

5年生存率	/手術患者数	0期またはIA期の割合	
33%	/114例		Faberら 1993年 ²⁾
32.9%	/28例		Okadaら 1997年 ³⁾
26%	/127例	IA期 39.4%	van Rensら 2000年 ⁴⁾
33%	/35例	IA期 43%	Asaphら 2000年 ⁵⁾
33.4%	/69例	IA期 49.3%	Battafaranoら 2004年 ⁶⁾
66%	/58例	IA期 74.1%	Leeら 2009年 ⁷⁾
54.5%	/143例	IA期 60.8%	Yangら 2014年 ⁸⁾
58%	/17例	0期またはIA期 70.6%	本報告

考 察

諸報告²⁻⁸⁾ および本報告での全手術患者数に対する異時性多発肺癌手術患者の頻度について（表2）は2.1%から4.3%であり、本報告においても3.5%で同等であった。初回術後、異時性多発肺癌の検索と手術適応は諸報告と比べて遜色なく、適切に行われていると考えられた。

諸報告²⁻⁸⁾ での異時性肺癌切除（2回目手術）からの5年生存率（表3）は近年になるほど上昇しており、最近の2009年のLeeらの58例の報告⁷⁾ では66%、2014年のYangらの143例の報告⁸⁾ では54%であった。当報告でも58%であり、同等の術後成績が得られていると考えられた。諸報告において早期で発見されたと考えられるIA期症例の頻度を比較すると、2000年～2004年までの報告⁴⁻⁶⁾ では、39.4%～49.3%であるが、2009年以降の報告^{7,8)} では60.8%、74.1%と増加している。本報告の0期またはIAの割合は70.4%であり同様の傾向があると考えられる。よって、早期に発見される異時性肺癌の頻度が増加したことが、切除からの5年生存率が改善している要因の一つではないかと推測された。

当報告において2回目、3回目手術において縮小手術（区域切除術、部分切除術）の頻度が高かった。理

由としては、当報告において手術を重ねる毎に肺機能が低下している結果を認め、術後の肺機能の低下がまず考えられる。加えて、高齢化によるPerformance Statusの低下、心機能低下が考えられる。そのような場合は標準術式（肺葉切除以上）ではなく、消極的（妥協的）な縮小手術の選択を余儀なくされ、縮小手術は異時性多発肺癌の手術において必須な術式と考えられる。一方、2 cm以下の末梢肺癌に対する縮小手術（区域切除、部分切除）については、本邦3施設での報告⁹⁾ では縮小手術群（305例）と肺葉切除群（262例）では5年生存率と局所再発率に有意差がないとされる。よって、異時性多発肺癌においても2 cm以下で末梢発生のは縮小手術で切除し得た場合は肺葉切除と同等の根治性があると考えられる。当報告では症例数は少ないものの2回目手術において標準手術を行った症例と縮小手術を行った症例において5年生存率に有意差を認めず、妥当な術式と考えられた。これらのことから、縮小手術は異時性多発肺癌において必須かつ妥当な手術術式と考えられた。

非小細胞肺癌術後の定期的な経過観察については肺癌診療ガイドライン（2016年度版）で勧められている（グレードB）。異時性多発肺癌は術後病理病期I期においても1.99/100人年で発生するとされる¹⁰⁾。当報告で早期発見できたと考えられる2回目の術後病理病期

が0期またはIA期の症例とそれ以外の症例で単変量解析を行ったが生存率に有意差を認めなかった。一方、異時性多発肺癌において、術後病理病期がI期であること、2 cm以下であることがそれぞれ有意に良好な術後5年生存率を示すとの報告がある⁸⁾。よって、初回術後の定期的経過観察における画像診断での異時性多発肺癌の早期発見（I期、腫瘍径が2 cm以下）が重要であると考えられる。2 cm以下であることは、前述のように、縮小手術の根治性とも関連している点⁹⁾でも重要である。

当科外来においても肺癌術後に定期的な経過観察（全身の再発と転移検索）のため胸部CT、頭部MRI、腫瘍マーカーを6ヶ月毎に術後5年まで施行することとしている。検査の内容や頻度、医療費、人的資源を加味した費用対効果については、今後の検討が必要と考えるが、前述のように全手術患者数に対する異時性多発肺癌手術患者の頻度は当報告と諸報告²⁻⁸⁾において同等であった。このことは、当科において、肺癌術後に異時性多発肺癌の適切な発見と手術適応ができていたことを示していると考えられる。さらに、術後5年以降についてはすりガラス陰影を呈する肺癌でも再発した報告を認める¹¹⁾。本報告においても術後5年以降の異時性多発肺癌症例が9例（1.8%）存在した。術後5年以降の経過観察については明らかなエビデンスはないが、当科では術後5年以降も1年毎の胸部CTを推奨し、異時性肺癌症例を検索することに努めている。

結 語

肺癌術後2年以上経過し、異時性多発肺癌の可能性があると画像診断された症例においては、肺機能温存のための縮小手術を選択肢の一つとして積極的な手術適応による診断と治療を行うことが重要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; 70: 606-612
- 2) Faber L.P: Resection for Second and Third Primary Lung Cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, 9; 135-141
- 3) Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al: Operative approach for multiple primary lung carcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 115: 836-840
- 4) van Rens MTM, Zanen P, de la Riviere AB, et al: Survival After Resection of Metachronous Non-Small Cell Lung Cancer in 127 Patients. *Ann Thorac Surg*, 2001; 71: 309-313
- 5) Asaph JW, Keppel JF, Handy JR, et al: Surgery for Second Lung Cancers *Chest*, 2000; 118: 1621-1625
- 6) Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF et al: Benefits of resection for metachronous lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; 127: 836-846
- 7) Lee BE, Port JL, Stiles BM, et al: TNM Stage I is Most Important Determinant of Survival of Metachronous Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: 1100-1105
- 8) Yang J, Liu M, Fan J, et al: Surgical Treatment of Metachronous Second Primary Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*, 2014; 98: 1192-1198
- 9) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al: Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 132: 769-775
- 10) Rice D, Kim HW, Sabichi A, et al: The risk of second primary tumors after resection stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2003; 76: 1001-1007
- 11) Yoshida J, Ishii G, Yokose T, et al: Possible delayed cut-end recurrence after limited resection for ground-grass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi type B, in three patients. *J Thorac Oncol*, 2010; 5: 546-550

1) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung

