

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 光富徹哉 愛知県がんセンター中央病院胸部外科部長

研究要旨 われわれは当院における肺癌切除例において転移リンパ節個数の解析をおこない、転移リンパ節個数が現在の TNM 分類における解剖学的分類と同様に予後因子として有用であるのか検討した。その結果、転移個数と予後には強い相関を認め、転移個数による分類はスキップ転移の良好な予後を反映させることも可能であった。よって現在の TNM 分類にさらなる情報を付加することが可能であると思われる。

A. 研究目的

現在の肺がん TNM 分類において N 因子は転移リンパ節の解剖学的広がりによってのみ規定されている。しかし第二群のリンパ節に一個のみの転移の症例と、第一群のみに 10 個ある症例の予後が常に前者が良好であるとは限らない。現に、大腸がん、胃がん、乳がん等では転移リンパ節の個数が予後と相関することが示され、TNM 分類に取り入れられている。そこで今回我々は肺がんにおける転移リンパ節個数と予後に関して統計学的に解析し、転移リンパ節個数が解剖学的分類と同様に予後因子として有用であるのか検討した。

B. 研究方法

1992 年～1996 年に当院で切除した非小細胞肺癌のうち ND2a 以上の郭清を行った 289 例を対象とした。これらの転移リンパ節個数を明らかにし、pN 因子および病理病期との関連を検討した。また予後因子として有用であるか生存曲線を比較し、多変量解析を行った。症例は男性：193 例、女性：96 例、年齢中央値：61 歳、組織型は腺癌：178 例、扁平上皮癌：83 例、その他：28 例で、pN0：190 例、pN1：35 例、pN2：64 例、転移リンパ節個数は 0 個 (A)：190 例、1～3 個 (B)：63 例、4～6 個 (C)：19 例、7 個以上 (D)：17 例であった。

(倫理面への配慮)

retrospective な観察研究であり倫理的問題は生じない。

C. 研究成果

pN1 では (B)：31 例、(C)：4 例、pN2 では (B)：32 例、(C)：15 例、(D)：17 例と pN、病理病期が

進むほどリンパ節転移個数が多くなる傾向が見られ、7 個以上の症例はすべて pN2 であった。5 年生存率は転移リンパ節 0 個：77 %、1～3 個：58 %、4～6 個：42 %、7 個以上：6 % と有意差を認めた ($p < 0.0001$)。組織型別では腺癌、扁平上皮癌それぞれで同様に転移個数が多くなるほど予後が悪いことが判明した ($p < 0.0001$)。また pN2 症例での検討においても 5 年生存率は転移リンパ節 1～3 個：59 %、4～6 個：40 %、7 個以上：6 % と転移個数が多くなるほど予後が悪い傾向を認めた ($p < 0.0001$)。多変量解析では転移リンパ節個数は年齢、腫瘍径とともに独立した予後因子であった ($p < 0.0001$)。

また pN2 患者のうちスキップ転移を認めた 25 例では転移個数が 2.0 ± 1.6 個で、スキップ転移のない 39 例の 6.9 ± 5.1 個と比べて有意に少なかった。

D. 考察

転移リンパ節個数は術前画像診断では知り得ないという欠点はあるものの有用な予後因子であり、今後画像によるリンパ節の質的診断が期待される。またこれまで pN2 であってもスキップ転移や 1 ステーションの転移にとどまる例では比較的良好な予後が報告されてきたが、リンパ節転移個数による分類がこれらの結果を反映させることができることが示された。

E. 結論

転移リンパ節個数は有用な予後因子であり、現在の TNM 分類にさらなる情報を付加することが可能であると思われる。

F. 健康危険情報
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukui T, Mori S, Yokoi K, and Mitsudomi T. Significance of number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 7:120-125, 2006.
2. Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, and Mitsudomi T. EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29: 633-639, 2005.
3. Toyooka S, Kiura K, and Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352: 2136; author reply 2136, 2005.
4. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence. *J Clin Oncol*, 23: 2513-2520, 2005.
5. Karube Y, Tanaka H, Osada H, Mitsudomi T, et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Cancer Sci*, 96: 111-115, 2005.

2. 学会発表

1. 第 22 回日本呼吸器外科学会総会 H17.6.2-3 京都
- 発見動機別にみた原発性肺癌切除例の検討。
森 正一、遠藤秀紀、岡坂敏樹、川口晃司、雪上晴弘、波戸岡俊三、篠田雅幸、光富徹哉、陶山元一
- 肺癌における肺葉切除後の水封ドレーン管理

の有用性についての検討

- 森 正一、遠藤秀紀、岡坂敏樹、川口晃司、雪上晴弘、波戸岡俊三、篠田雅幸、光富徹哉
- 当院における気管・気管支形成術症例の成績
川口晃司、岡坂敏樹、遠藤秀紀、雪上晴弘、森正一、波戸岡俊三、篠田雅幸、光富徹哉
2. 第 46 回日本肺癌学会総会 H17.11.25-26 千葉
- シンポジウム 間質性肺疾患を合併した肺癌症例の治療
術前胸部 CT 写真で間質影を認め肺癌症例の解析
波戸岡俊三、森正一、篠田雅幸、坂倉範昭、奥田勝裕、光富徹哉
- 特別企画 肺腺癌 EGFR 特異変異に基づく Gefitinib 投与とその効果、長期予後(現状と前向き試験)
EGFR 遺伝子変異による効果予測を用いたゲフィチニブ投与のプロスペクティブ検討
吉田公秀、谷田部恭、朴 智栄、清水淳市、堀尾芳嗣、高坂貴行、光富徹哉、樋田豊明
- ゲフィチニブ耐性獲得機構における二次的 EGFR 遺伝子変異の検討
高坂貴行、谷田部恭、樋田豊明、坪井正博、多田弘人、桑野博行、光富徹哉
- EUS-FNA による肺癌の縦隔リンパ節転移の診断
岡坂敏樹、水野伸匡、奥田勝裕、坂倉範昭、森正一、波戸岡俊三、篠田雅幸、光富徹哉
- 原発性肺腺癌切除例における喫煙の影響についての解析
森 正一、奥田勝裕、坂倉範昭、岡坂敏樹、福井高幸、波戸岡俊三、篠田雅幸、光富徹哉

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 吉田 純司 国立がんセンター東病院外来部医長

研究要旨 高分解能CTですりガラス状陰影を呈する長径2 cm以下の肺野末梢小型腺癌に対し、術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合に縮小手術に留めるプロトコル研究を行った。55例を集積し、45例が腺癌であり、そのうち29例が縮小手術対象例で、現在まで全集積例が無再発生存中である。次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコルを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、20例を集積した。

A. 研究目的

肺野末梢小型腺癌に対する縮小手術の妥当性について検討する。

B. 研究方法

胸部高分解能CT上、長径2 cm以下のすりガラス状陰影で、強い胸膜陥入、血管収束像を認めない症例を対象とし、縮小手術を行う。術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合には縮小手術に留め、それ以外の原発性肺癌では標準的な肺葉切除、郭清を行う。

倫理面への配慮：プロトコルについて患者さんに十分に説明し、文書で同意を得ている。プライバシーの保護、自由意思による参加と拒否した場合に不利益を被らないこと、院内倫理審査委員会の承認を得ていることなどを説明している。

C. 研究結果

98年8月よりプロトコルを開始し、2002年3月までに55例を集積した。切除標本での病変の大きさは0.2~2.1cm（平均1.2cm）であった。病理診断は野口A型2例、B型26例、C型17例、AAH 5例、線維化巣4例、肉芽腫1例であった。AまたはB型には全例、楔状切除または区域切除の縮

小手術を行った。現在までのところ、経過観察期間12から66ヶ月（中央値48ヶ月）で、全例無再発生存中である。術中迅速検査でB型と診断された1症例のみが、術後検査でC型と訂正された。状況は当該患者に詳細に説明し、患者は追加治療を受けないと決断した。

D. 考察

CT検診の普及により、胸部単純写真では認められないような小さな淡い陰影を呈する肺癌が発見されるようになってきた。特に、高分解能CTではほぼ全体がすりガラス状を示す陰影は、野口分類のAまたはB型に相当する極めて早い段階の浸潤を示していない肺腺癌であることが示されつつある。このような肺癌は現在の標準手術（肺葉切除＋リンパ節郭清）を行わなくとも、部分楔状切除、区域切除と言った縮小手術により十分に根治が可能と予想される。このことを証明するために、すりガラス状陰影を示す肺野末梢小型肺腺癌に対して縮小手術のプロトコル研究を開始した。このような肺腺癌の進行は極めて緩徐であることが多く、この縮小手術の妥当性の検証には更なる経過観察期間を要する。しかし、現時点ではわれわれの方

針は妥当なものと思われ、症例数も目標を達した。次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコールを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、現在までに20症例を集積した。

E. 結論

方針の妥当性の検証にはなお時間を要するが、現在までのところ再発症例はなく、妥当と思われる。術中病理検査の信頼性は高かった。CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択する新たなプロトコール研究を行っている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2005 Feb;47:235-242.
2. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K. Multiple sclerosing hemangiomas with a 10-year history. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jan;35:37-39.
3. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, Nishimura M, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nishiwaki Y. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 May;129:991-996.
4. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Morishita Y, Nishiwaki Y. Visceral pleural

invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul;130:160-165.

5. Enatsu S, Yoshida J, Yokose T, Nishimura M, Nishiwaki Y, Shirakusa T, Nagai K. Pleural lavage cytology before and after lung resection in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81:298-304.
- ##### 2. 学会発表
1. 吉田純司、永井完治、石井源一郎、西村光世、高持一矢、大松広伸、西脇裕：肺野末梢小型肺腺癌に対する縮小手術プロトコール研究。第105回日本外科学会総会ワークショップ 2005年5月11日-13日
 2. 菱田智之、永井完治、望月孝裕、西條天基、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世：肺癌術後再発に対する再切除の意義。第105回日本外科学会 2005年5月11日-13日
 3. 萩原 優、吉田純司、西村光世、望月孝裕、今野秀洋、西條天基、似鳥純一、菱田智之、村上康二、永井完治：非小細胞肺癌の術前リンパ節転移診断におけるFDG-PETの有用性。第22回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ 2005年6月2日-4日
 4. 菱田智之、永井完治、今野秀洋、望月孝裕、西條天基、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世：再発肺癌に対する再切除後の予後因子。第22回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ 2005年6月2日-4日
 5. 似鳥純一、西村光世、村上康二、望月孝裕、西條天基、今野秀洋、萩原 優、菱田智之、吉田純司、永井完治：PET-CT

- による Virtual 縦隔鏡. 第 22 回日本呼吸器外科学会総会 2005 年 6 月 2 日-4 日
6. Nitadori J, Ishii G, Tsuta K, Yokose T, Murata Y, Yoshida J, Nagai K, Ochiai A: Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine and small cell carcinoma by tissue microarray analysis. 11th World Conference on Lung Cancer July3-6, 2005 Barcelona, Spain
 7. Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Ishii G, Nishimura M, Nishiwaki Y, Saijo N: Clinical significance of surgical resection for recurrent non-small cell lung cancer. 11th World Conference on Lung Cancer July3-6, 2005 Barcelona, Spain
 8. Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Ohmatsu H, Nishiwaki Y: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Case selection based on high resolution CT. 11th World Conference on Lung Cancer July3-6, 2005 Barcelona, Spain
 9. Yoshida J: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: 7-year experience. 18th Asia Pacific Cancer Conference Sept.7-9, 2005 Seoul, Korea
 10. 永井完治、吉田純司、西村光世: 2cm 以下 T1N0M0 NSCLC に対する手術様式. 第 58 回日本胸部外科学会総会パネルディスカッション 2005 年 10 月 5 日-7 日
 11. 菱田智之、永井完治、水野鉄也、青景圭樹、西條天基、今野秀洋、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世: CEA 値からみた臨床病期 IA 非小細胞肺癌に対する選択的縦隔郭清の可能性. 第 58 回日本胸部外科学会総会 2005 年 10 月 5 日-7 日
 12. 水野鉄也、吉田純司、西村光世、菱田智之、萩原 優、似鳥純一、西條天基、望月孝裕、今野秀洋、青景圭樹、永井完治: 肺癌切除後気管支断端瘻の治療. 第 58 回日本胸部外科学会総会 2005 年 10 月 5 日-7 日
 13. 菱田智之、永井完治、水野鉄也、青景圭樹、西條天基、今野秀洋、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世: CEA 値からみた臨床病期 IA 非小細胞肺癌に対する選択的縦隔郭清の可能性. 第 58 回日本胸部外科学会総会 2005 年 10 月 5 日-7 日
 14. Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Ishii G, Ohmatsu H, Nishiwaki Y: Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: Case selection based on high resolution CT. 13th International Conference on Screening for Lung Cancer Oct. 21-23, 2005 New York, NYC, USA
 15. 清水公裕、永井完治、吉田純司、西村光世、西脇 裕、石井源一郎、大谷嘉巳、森下靖雄: 胸膜浸潤から考えた新病期分類の提案. 第 46 回日本肺癌学会総会シンポジウム 2005 年 11 月 25 日-26 日
 16. 青景圭樹、永井完治、吉田純司、西村光世、水野鉄也、西條天基、萩原 優、大松広伸、久保田馨、西脇 裕: 予後予測因子としての非小細胞肺癌術前 CEA 値の意義. 第 46 回日本肺癌学会総会 2005 年 11 月 25 日-26 日

17. 今野秀洋、石井源一郎、西條天基、望月孝裕、似鳥純一、萩原 優、吉田純司、西村光世、永井完治、落合淳志：肺腺癌における Carbonic anhydrase IX 発現と予後との検討。第46回日本肺癌学会総会 2005年11月25日-26日
18. 萩原 優、永井完治、青景圭樹、水野鉄也、今野秀洋、望月孝裕、西條天基、似鳥純一、吉田純司、西村光世、西脇 裕：cIB期非小細胞肺癌根治切除例における予後不良因子。第46回日本肺癌学会総会 2005年11月25日-26日
19. 望月孝裕、永井完治、石井源一郎、今野秀洋、西條天基、似鳥純一、萩原優、吉田純司、西村光世、西脇 裕：肺

癌切除後早期死亡症例の臨床病理学的特徴の検討。第46回日本肺癌学会総会 2005年11月25日-26日

20. 仁保誠治、葉 清隆、後藤功一、大松広伸、久保田馨、長瀬清亮、金 永学、太田修二、河合 治、内藤陽一、吉田純司、西村光世、永井完治、西脇裕、西條長宏：肺癌の縦隔肺門リンパ節転移診断におけるPET-CTの有用性。第46回日本肺癌学会総会 2005年11月25日-26日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
 分担研究報告書
 局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 国頭英夫

研究要旨

臨床病期(c-Stage) IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC)に対する術前化学療法として最適と思われるレジメンの選択の為の臨床研究(比較試験)を行い、プラチナベースの化学療法が適しており、2年のフォローでも良好な予後が期待できると結論した。

A. 研究目的

比較臨床試験によって、臨床病期 (c-Stage) IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC) に対する術前化学療法として最適と思われる化学療法レジメンの選択を行う。

目標 (期待される成果) :最終的には当該病期の5年生存率を現状の40%より55%へ向上させる。

B. 研究方法

c-Stage IB-II NSCLC 80例をランダム化して2群に分け、Cisplatin-docetaxelによる併用化学療法 (DP) 2コース(4週ごと)またはDocetaxelによる単剤化学療法 (D) 3コース(3週ごと)の後に外科的切除を行う。

Primary endpointは1年無再発生存期間とするが、術前化学療法の奏効率、毒性、切除率、術後合併症なども参考にして至適術前化学療法を選択する。

(倫理面での配慮)

臨床試験登録にあたっては、患者本人からの書面での同意を必須とする。また、グループ臨床試験審査委員会、各施設IRBの承認を得る。

C. 研究結果

2002年10月から2003年11月までの間に80例が登録され、プロトコールにのって加療された。2004年12月に主解析が行われた。化学療法の奏効率はDPで45%、Dで15%であり、これを反映して術前療法の完遂率はDPで95%に対しDでは60%であった。治療関連死亡は2例で起こり、いずれもDP群であった(1例は術中出血、1例は術後合併症)。

完全切除率はDP群で95%に対しD群で87%、DP群で2例に切除後病理所見で腫瘍の消失を認めた。ほぼ全例について2年間の追跡がなされ、1年/2年無再発生存率はDP群で78%/65%に対しD群で62%/43%であった。2年生存率はDP群で82%、D群で78%で、両群に差はなかった。

D. 考察

進行肺癌での標準的化学療法であるプラチナベースの併用化学療法が、やや毒性は高いものの完遂率、切除率、無再発率に優れ、比較的早期の症例を対象とした術前化学療法としても適していると考えられる。参考までに2年生存率は米国での同様の試験 (Carboplatin-paclitaxel) では56%と報告されており、今回の治療群はいずれにおいてもこれを上回るものであった。今回の解析では生存期間に殆ど同じ段階で無再発生存率には明らかな差が見られ、厳密な経過観察により短期的エンドポイントでも有望な治療を選択することが可能であることが示唆された。

E. 結論

比較的早期の切除可能 NSCLC に対しての治療は、プラチナベースの併用化学療法を用いるべきである。有望な切除率及び短期的生存率が示されたが、重篤な合併症に留意して今後の研究を進める必要がある。

F. 健康危険情報

本年度は特記すべき追加報告なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

H.Kunitoh, H.Kato, M.Tsuboi, H.Asamura, H.Tada, K.Nagai, T.Mitsudomi, T.Koike, N.Ishizuka, N.Saijo; JCOG Lung Cancer Surgical Study Group, Tokyo, Japan. A randomized phase II trial of pre-operative docetaxel and cisplatin (DP) or docetaxel alone(D) in clinical (c-) stage IB/II nonsmall cell lung cancer (NSCLC): initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). Presented at American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 2005 Proc Am Soc Clin Oncol. 23:650s, 2005.

H. Tada, H.Kato, H.Kunitoh, M.Tsuboi, H.Asanuma, K.Nagai, T.Mitsudomi, T.Koike, N.Ishizuka, N.Saijo; JCOG Lung Cancer Surgical Study Group, Tokyo, Japan. A randomized phase II trial of pre-operative docetaxel and cisplatin (DP) or docetaxel alone(D)

in clinical (c-) stage IB/II nonsmall cell lung cancer (NSCLC): initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). Presented at World Conference on Lung Cancer, Barcelona, Spain, July 2005
Lung Cancer. 49(Suppl 2): S17, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------------------------------------|------------------|----------------------------------|------|-----|------|---------|
| 鈴木健司 | CT 発見微小肺癌に対する Surgical intervention | 加藤治文、西條長宏、福岡正博、他 | MOOK 肺癌の臨床 2004-2005 疫学・発見・診断・治療 | 篠原出版 | 東京都 | 2005 | 177-187 |
| 多田弘人 | 非小細胞肺癌に対する術前治療 | 加藤治文、西條長宏、福岡正博、他 | MOOK 肺癌の臨床 2004-2005 疫学・発見・診断・治療 | 篠原出版 | 東京都 | 2005 | 215-221 |
| 多田弘人 | 小細胞肺癌の外科的治療法 (LD-SCLC の放射線化学療法の意義を含む) | 加藤治文、西條長宏、福岡正博、他 | MOOK 肺癌の臨床 2005-2006 | 篠原出版 | 東京都 | 2006 | 187-192 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|-----------|------|
| Furukawa K., Miura T., Kato Y., Okada S., Tsutusi H., Shimatani H., Kajiwara N., Taira M., Satoto M., <u>Kato H.</u> | Microwave coagulation Therapy in Canine Peripheral Lung Tissue. | Journal of Surgical Research | 123 | 245-250 | 2005 |
| Kato Y., Hirano T., Yoshida K., Yashima K., Akimoto S., Tsuji K., Ohira T., Tsuboi M., Ikeda N., Ebihara Y., <u>Kato H.</u> | Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium. | Lung Cancer | 48(3) | 323-330 | 2005 |
| Tsuchiya R., <u>Suzuki K.</u> , <u>Ichinose Y.</u> , Watanabe Y., Yasumitsu T., Ishizuka N., <u>Kato H.</u> | Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101) | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 129(5) | 977-983 | 2005 |
| Fujii K., Nakano T., Kanazawa M., Akimoto S., Hirano T., <u>Kato H.</u> , Nishimura T. | Clinical-scale high-throughput human plasma proteome analysis: Lung adenocarcinoma. | Proteomics | 5 | 1150-1159 | 2005 |
| <u>Kato H.</u> , Tsuboi M., Kato Y., Ikeda N., Okunaka T., Hamada C. | Postoperative adjuvant therapy for completely resected early-stage non-small cell lung cancer. | Int J Clinical Oncology | 10 | 157-164 | 2005 |
| Nakamura H., Fujita K., Nakagawa H., Kishi F., Takeuchi A., Aute I., <u>Kato H.</u> | Expression pattern of the scaffold protein IQGAP1 in lung cancer. | Oncology Reports | 13(3) | 427-431 | 2005 |
| Tsuboi M, <u>Kato H.</u> , Nagai K, Tsuchiya R, Wada H, <u>Tada H.</u> , <u>Ichinose Y.</u> , Fukuoka M, Jiang H. | Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. | Ant-icancer Drugs | 16(10) | 1123-1128 | 2005 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------|-----------|------|
| Furukawa K, <u>Kato H</u> , Konaka C, Okunaka T, Usuda J, Ebihara Y. | Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy. | Chest | 128(5) | 3269-3275 | 2005 |
| Nakamura H, Aute I, Kawasaki N, Taguchi, Ohira T, <u>Kato H</u> . | Quantitative detection of lung cancer cells by fluorescence in situ hybridization: comparison with conventional cytology. | Chest | 128(2) | 906-911 | 2005 |
| <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | UFT plus gemcitabine combination chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. | British Journal of Cancer | 93 | 770-773 | 2005 |
| Maruyama, R., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Intrathoracic omental herniation through the esophageal hiatus in a young patient. | The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 53 | 452-454 | 2005 |
| Maruyama, R., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Triplet chemotherapy with cisplatin, gemcitabine and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. | Jpn J Clin Oncol | 35 | 433-438 | 2005 |
| Okamoto, T., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. | Lung Cancer | 47 | 85-91 | 2005 |
| Okamoto, T., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. | European Journal of Cancer | 41 | 1286-1290 | 2005 |
| Rosell, R., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. | Lung Cancer | 50 | 25-33 | 2005 |
| Shoji, F., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Long-term survival after an aggressive surgical resection and chemotherapy for stage IV pulmonary giant cell carcinoma. | World Journal of Surgical Oncology | 3 | 32-35 | 2005 |
| Shoji, F., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Malignant schwannoma of the upper mediastinum originating from the vagus nerve. | World Journal of Surgical Oncology | 3 | 65-68 | 2005 |
| Taron, M., <u>Ichinose, Y.</u> , et al | Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas | Clin Cancer Res | 11 | 5878-5885 | 2005 |
| Ikeda J, <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | Phase I Study of Amrubicin Hydrochloride and Cisplatin in Patients Previously Treated for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. | Jpn J Clin Oncol | 36 | 12-16 | 2006 |
| Nagano, J., <u>Ichinose, Y.</u> , et al. | A Prospective Japanese Study of the Association between Personality and the Progression of Lung Cancer. | Internal Medicine | 45 | 57-63 | 2006 |

| | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------|-----------|------|
| Okada, M., Nishio, W., et al. | Effect of tumor size on prognosis in non-small cell lung cancer : The role of segmentectomy as a type of lesser resection. | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 129 | 87-03 | 2005 |
| Okada, M., Sakamoto, T., et al. | Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma : Lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 129 | 825-830 | 2005 |
| Okada, M., Sakamoto, T., et al. | Hybrid surgical approach of video-assisted minithoracotomy for lung cancer -Significance of direct visualization on quality of surgery- | Chest | 128 | 2696-2701 | 2005 |
| Harada, H., Okada, M., et al. | Functional advantage following radical segmentectomy over lobectomy for lung cancer. | Ann Thorac Surg | 80 | 2041-2045 | 2005 |
| Matsuoka, H., Okada, M., et al. | Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. | European Journal of Cardio-thoracic Surgery | 28 | 380-383 | 2005 |
| 桜田 晃、 <u>近藤 丘</u> | 「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン」について | 内科 | 95(5) | 6-10 | 2005 |
| 岡田克典、 <u>近藤 丘</u> | 高齢者における胸腔鏡下手術 | 胸部外科 | 58(9) | 751-755 | 2005 |
| Oishi H, <u>Kondo T</u> , et al. | Successful closure of an empyema space associated with persistent bronchopleural fistula: Muscle transposition combined with endobronchial plug. | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 129(3) | 692-693 | 2005 |
| 石橋洋則、 <u>近藤 丘</u> 、他 | びまん性肺疾患に対する胸腔鏡下肺生検にて偶然発見された肺腺癌 | 胸部外科 | 58(8) | 751-755 | 2005 |
| 大石 久、 <u>近藤 丘</u> 、他 | リアルタイム超音波ガイド下経気管支針吸引による原発性肺癌の縦隔リンパ節転移の診断—導入初期の経験から— | 気管支学 | 27(5) | 361-366 | 2005 |
| 星川 康、 <u>近藤 丘</u> 、他 | 「肺癌診療ガイドライン」の使用状況に関するアンケート集計結果 | 肺癌 | 45(5) | 319-328 | 2005 |
| 田畑俊治、 <u>近藤 丘</u> | M1 肺癌切除 | 胸部外科 | 59(1) | 11-14 | 2006 |
| <u>鈴木健司</u> | 非小細胞肺癌に対する縮小手術 | 呼吸器科 | 7 (2) | 100-106 | 2005 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|-----------|------|
| Hiroyuki, Sakurai., <u>Kenji, Suzuki.</u> et al. | Left Pneumonectomy for Lung Cancer After Correction of Contralateral Partial Anomalous Pulmonary Venous Return. | Ann Thorac Surg | 79 | 1778-1780 | 2005 |
| Shun-ichi, Watanabe., <u>Kenji, Suzuki.</u> et al. | Problems in Diagnosis and Surgical Management of Clinical N1 Non-small Cell Lung Cancer. | Ann Thorac Surg | 79 | 1682-1685 | 2005 |
| Shun-ichi, Watanabe., <u>Kenji, Suzuki.</u> et al. | The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. | Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery | 4 | 106-109 | 2005 |
| <u>Kenji, Suzuki.</u> et al. | Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact. | Ann Thorac Surg | 81 | 413-419 | 2005 |
| <u>多田弘人</u> | 6. III期非小細胞肺癌の治療 (2)外科の立場から | コンセンサス癌治療 | 4(4) | 200-203 | 2005 |
| Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, <u>Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K.</u> | Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. | J Clin Oncol | 24(1) | 70-76 | 2006 |
| Iwasaki, T., <u>Nakagawa, K.,</u> et al. | Hepatoma-derived growth factor as a prognostic marker in completely resected non-small cell lung cancer. | Oncology reports | 13 | 1075-1080 | 2005 |
| Iwasaki, T., <u>Nakagawa, K.,</u> et al. | Ectopic cervico-mediastinal thymoma confirmed by flow cytometric analysis of tumor-derived lymphocytes. | The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 54 | 35-39 | 2005 |
| <u>安川元章、中川勝裕、他</u> | 病理学的に肺気腫を合併していた肺癌切除例における術後予測肺機能の検討。肺容量減少術(LVRS)効果について | 肺癌 | 45 | 705-710 | 2005 |
| Kawahara, K., <u>Nakagawa, K.,</u> et al. | Multiple calcifying fibrous tumor of the pleura. | Virchows Arch | 447 | 1007-1008 | 2005 |
| Iwasaki, T., <u>Nakagawa, K.,</u> et al. | Surgically removed thoracolithiasis -Reports of two cases. | Ann Thorac Cardiovasc Surg | 2005.12 | accepted | |
| Fukui T, Mori S, Yokoi K, <u>Mitsudomi T</u> | Significance of number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. | Journal of Thoracic Oncology | 1 | 120-125 | 2006 |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----|-----------|------|
| Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T | EGFR Mutation Is Specific for Terminal Respiratory Unit Type Adenocarcinoma. | Am J Surg Pathol | 29 | 633-639 | 2005 |
| Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T | EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. | New England Journal of Medicine | 352 | 2136 | 2005 |
| Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y | Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence. | J Clin Oncol | 23 | 2513-2520 | 2005 |
| Karube Y, Tanaka H, Osada H, Tomida S, Tatematsu Y, Yanagisawa K, Yatabe Y, Takamizawa J, Miyoshi S, Mitsudomi T, Takahashi T | Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients. | Cancer Sci | 96 | 111-115 | 2005 |
| Takamochi K, Yoshida J, et al. | Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. | Lung Cancer | 47 | 235-242 | 2005 |
| Hishida T, Yoshida J, et al. | Multiple sclerosing hemangiomas with a 10-year history. | Jpn J Clin Oncol | 35 | 37-39 | 2005 |
| Yoshida J, Nagai K, et al. | Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 129 | 991-996 | 2005 |
| Shimizu K, Yoshida J, et al. | Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 130 | 160-165 | 2005 |
| Enatsu S, Yoshida J, et al. | Pleural lavage cytology before and after lung resection in non-small cell lung cancer patients. | Ann Thorac Surg | 81 | 298-304 | 2006 |

疫学

発見

CT 発見微小肺癌に対する

診断

Surgical intervention

治療

非小細胞肺癌

はじめに

肺癌は予後不良ながんの代名詞といえる。罹患率は胃がんが肺癌を上回るのにもかかわらず、がんの死亡率では肺癌が胃がんを上回ることからも肺癌の予後の不良な面が伺える。肺癌は非小細胞肺癌と小細胞肺癌に大別され、基本的に肺野末梢に発生する肺癌としては腺癌が最も頻度の高い肺癌であるといえる。最近の肺癌は胸部 CT の臨床導入に伴って、腺癌が急増している。最近発見されるその腺癌の中に特に予後の良い群が認められる。これらの腺癌を同定するための条件は、まず小型であることは必要条件といえるが、それだけで十分な条件とはいえない。必要十分な条件に関してはこれまで病理の観点から様々な報告がなされ、ほぼ定着したとあってよい。問題はこれらの病理学的予後因子をいかにして病理標本を得る前に手に入れるかであって、それが不可能であるならば治療に反映させることは困難である。すなわち、今後は胸部 CT で発見された予後の良さそうな肺癌をどのように同定して、どのように分類するかを治療戦略に即した方法で考えていくことが重要であるといえる。

①…肺癌における予後因子

小型であることは早期肺癌であることの必要条件であるが、十分条件ではない。このことはしばしば小型肺癌で広範なリンパ節転移や、遠隔転移を認めることから理解される。十分条件とは何か？この疑問に答えるためには病理学的な浸潤とは何かということの研究しなくてはならない。これまでに肺癌における様々な予後因子が報告されてきたが、これらを考察するに当たって歴史的背景を理解することは肝要である。中枢の肺癌における前がん病変に関しては、主に扁平上皮癌を対象として多くの報告があるのに対して¹⁾、肺野末梢の肺癌、特に腺癌に対する前がん病変の研究はなかなか進まなかった。それは肺野末梢の病変を評価する方法が病理以外になかったことにもよる。肺癌にも大腸がんを提唱されているような adenoma-carcinoma sequence があるとすると肺腺癌の前がん病変は肺の異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia) であり、これはこれまでに様々な名称で扱われてきた病変である (図 1, 2)。すなわち bronchioloalveolar adenoma, atypical alveolar hyperplasia, atypical bronchioloalveolar hyperplasia, alveolar cell hyperplasia などであり、諸説紛々ではあるが、その最初の記載は 1953 年の Spencer らによるものとされている²⁻⁶⁾。しかし、この病変の臨床病理学上の意義について初めて報告したのは国立がんセンターの Shimosato らが最初であろう。それに追随したのがバンクーバーの Roberta Miller の一派であった⁷⁾。彼らの一連の研究は一言で言うならば大腸がんにおいて提唱されていた adenoma-carcinoma sequence⁸⁾を肺癌で証明しようとする試みであった。肺野末梢に存在する肺癌で最も頻度が高い腺癌において中心部に病理学的な瘢痕または虚脱の形成を認めることはかねてから認識されていたのであるが、それは肺に存在していた既存の瘢痕と考えられていた。腺癌は既存の瘢痕を発生母地とするといういわゆる瘢痕癌の概念である。当時この考え方は主流であったが、これを訂正したのが Shimosato らであった⁹⁾。この報告における瘢痕癌

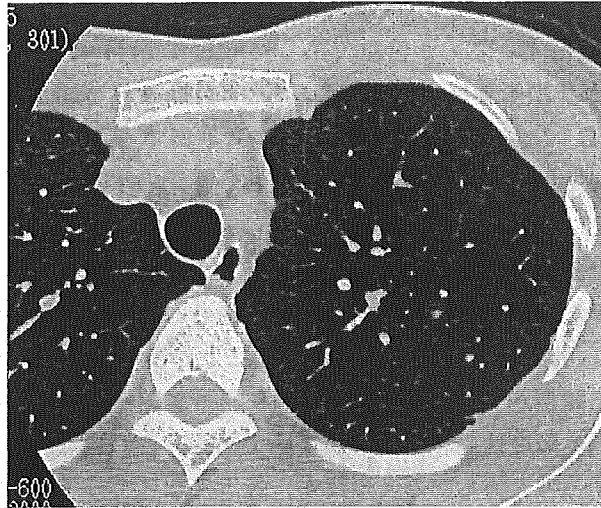


図1 異型腺腫様過形成

高分解能胸部CTで左肺上葉にすりガラス濃度を呈する肺腫瘤を認める。

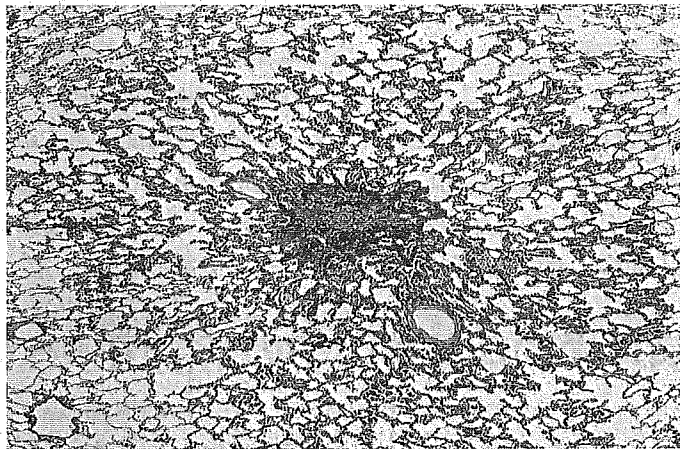


図2 異型腺腫様過形成のルーペ像

図1の画像とほぼ同様のスライスを示している。

の概念に対する Shimosato らの反論は以下の通りである。

1) ほとんどの腺癌は線維化を伴わない肺に発生する, 2) 中心部癒痕は通常肺がんの最大径よりも小型であり, 肺内転移病巣にも認められることがある. リンパ節転移にすら認めうる, 3) 転移性肺腫瘍でも中心部癒痕を伴うことがある, 4) Psammoma bodies が癒痕内に認められることがあり, すなわち肺がんの先行を物語る, 5) 中心部癒痕を持つ腫瘍は比較的子後不良であり, このことは長い自然経過を意味する, 6) 放射線学的に癒痕を認識できるのは腫瘍が増大した後になる. 1980年代における主張であるが, 現在でもほぼ通用する考え方であろう。

以来原発性肺腺癌にみられる中心部線維化巣の多くは既存の線維化巣ではなく, むしろ腺癌の発生後に生じたものだと考えられるようになった. 先の下里らの報告に続いて腺癌の線維化巣の性質を予後因子としてとらえる報告が相次いだ¹⁰⁻¹²⁾, 1995年野口らはそれらの集大成ともいべき原発性肺腺癌の中心部癒痕内の線維芽細胞の性状に基づいた簡明な小型肺腺癌分類を報告した¹³⁾. 現在わが国ではこの報告をもとに縮小手術の議論が盛んに行われている. この報告では腺癌の中心部癒痕を予後因子としてとらえ, 癒痕形成のないものを Type A, がんの浸潤に伴う癒痕でなく単なる肺泡虚脱を伴うものを Type B, そしてがんの

浸潤に伴う瘢痕を伴うものを Type C として記載している。Type B と Type C を鑑別するポイントとして active fibroblast の存在に着目しているのが特徴である。そして Type A 腺癌よりも核異型に乏しく、細胞成分が疎である腫瘍性病変が異型腺腫様過形成 (AAH) と診断されるのである。彼らの提唱する Type A から Type B, そして Type C へと肺野末梢の肺腺癌は発育進展するとした考え方も形態学として理解しやすい。すなわち瘢痕癌の概念を訂正し、中心部瘢痕をむしろ腫瘍の年輪として考えることによって、この概念は生まれたとってよくその延長線上に異型腺腫様過形成の概念は生まれたとってよい。異型腺腫様過形成は形態学として細気管支肺胞上皮癌の前がん病変であろうという考え方は以上のような経緯で確立されつつあるのだが、いまだ未解決の点も少なくない。外科切除された肺腺癌に合併する異型腺腫様過形成は実に 50% を超えるとされる¹⁴⁾。特に高分化腺癌に合併することが多いのであるが、臨床的にこれらの症例に二次がんの発生が多いとする報告が見られない^{15,16)}。真に異型腺腫様過形成が細気管支肺胞上皮癌の前がん病変であれば、二次がんの発生頻度は高くなるのが妥当である。この観点から異型腺腫様過形成は単に反応性病変で腫瘍性ではないとする考え方もあるようだが、最近になって分子生物学的な手法を用いたこの論点に関する検討が相次いでいる。そしてこれらの報告のほとんどは異型腺腫様過形成が腫瘍性病変であることを示唆するものである。異型腺腫様過形成が腫瘍性病変であることを最も早く示唆した報告はやはり Shimosato らのグループからであった¹⁷⁾。この報告では異型腺腫様過形成がモノクローナルであることを示している。その後癌遺伝子の発現に関する報告が相次いだ^{4,6)}、Niho らの報告はさらに決定的であった¹⁸⁾。X 染色体に存在する androgen receptor の polymorphism に着目した手法で胎生の早期に決定される指標を用いてクローナリティの解析を行った結果、異型腺腫様過形成はモノクローナルな細胞の増殖からなる病変であることが判明したのである。この報告は microdissection 法を用いた精密な解析であり信頼に値する。このように、異型腺腫様過形成は反応性病変であるか腫瘍性病変であるかの議論が決着を見ていないのであるが、今後最も必要なデータは臨床的に異型腺腫様過形成がどのような意義を持つ病変であるか、すなわち異型腺腫様過形成が肺がんに進展する割合、要因などについての検討であると思われる。肺腺癌における浸潤の議論には前がん病変におけるこれらの検討が不可欠であろう。

②…病理学的な予後因子の術前因子への変換

肺野末梢の肺癌に対する予後因子の検討はこれまで病理学的因子に頼らざるを得なかったのであるが、高分解能胸部 CT によってようやく臨床的な検討が可能となった。術後に初めて判明する予後因子が、切除前に評価可能となれば治療方針を決定する上でインパクトは多大である。胸部 CT によってどの程度まで異型腺腫様過形成の評価が可能であるかについて Logan らはおよそ 48% の症例において同定可能であったと報告している。胸部 CT で同定される異型腺腫様過形成は主に高分解能胸部 CT ですりガラス濃度を呈する (図 1)。異型腺腫様過形成の場合そもそも病理学的な浸潤を伴わない病変なので胸部 CT 肺野条件でもすりガラス濃度以外の充実濃度を含む場合はほとんど認められない。病理学的な浸潤と胸部 CT における充実濃度の対比についてはこれまでに実は報告が見られないが、すりガラス濃度を呈する部分は病理学的に肺胞置換性のがん細胞が発育する部分に相当すると解釈して間接的ながんの浸潤を評価することになる。高分解の胸部 CT と病理学的因子との関連についての研究はようやく始まったばかりであるが、高分解能胸部 CT 肺野条件での充実濃度は病理学的な中心部瘢痕に相当し、その大きさ自体が予後因子となる可能性が報告されている¹⁹⁻²⁶⁾。そもそも病理学的に腺癌の中心部瘢痕に関するこれまでの報告はその質的診断の分析であった。すなわち、瘢痕内の線維芽細胞の活性化や、弾性繊維の連続性などによって予後を推定するといったものであった。病理学的にこれらの質的診断を問わず、腺癌における中心部瘢痕の大きさのみに着目した報告は少ない²⁷⁾。元来腺癌の中心部瘢痕はいわば腫瘍の年輪と考えられてきたのであるからその瘢痕の大きさ自体が予後因子となってもなんら不思議でない。今後はこれらの検討を術前に得られる情報にどのように応用できるかが鍵となる。高分解能胸部 CT におけるすりガラス濃度と充実濃度に関する分析がしばらくは重

Table 1 Review of the literature regarding the proportion of GGO as radiologic prognostic factors in adenocarcinoma of the lung

| Authors | Year | No. | Cases | Methods | Good Prognosis | Analysis |
|------------------|------|-----|------------------|-----------|-------------------|--------------|
| Jang, et al | 1996 | 14 | — | — | Focal area of GGO | Univariate |
| Aoki, et al | 2001 | 127 | Ad, cT1 | Dimension | GGO>0.5 | Univariate |
| Kodama, et al | 2001 | 104 | Ad, 2 cm or less | Visual | GGO>0.5 | Multivariate |
| Takamochi, et al | 2001 | 269 | Ad, peripheral | TDR | TDR & CEA | Multivariate |
| Kim, et al | 2001 | 224 | Ad, cT1 | Visual | GGO extent | Univariate |
| Matsuguma, et al | 2002 | 111 | Ad, cIA | Visual | GGO>0.5 | Univariate |
| Takashima, et al | 2002 | 64 | Ad, 2 cm or less | CT | GGO>0.57 | Multivariate |
| Suzuki, et al | 2002 | 69 | Ad, cIA | Dimension | GGO>50% | Univariate |
| Okada, et al | 2003 | 167 | Ad, cT1 | TDR | TDR>0.5 | Multivariate |
| Ohde, et al | 2003 | 98 | Ad, cT1 | Dimension | GGO>50% | Univariate |

GGO, ground-glass opacities; Ad, adenocarcinoma; cT1, clinical T1; TDR, tumor disappearance ratio; CEA, carcinoembryonic antigen

要視されるであろう。最近微小浸潤という概念が聞かれる。英語で微小浸潤癌というのは minimally invasive cancer と表現するのがわかりやすいが、小型の浸潤癌という意味ではない。浸潤が微小であることを表現している。病理学的予後因子の詳細な検討が今後の臨床に生かされるかどうかは画像と病理の対比の研究にかかっている (Table 1)。

③…肺がんに対する標準治療

外科切除可能な肺がんは肺がん全体の35%程度であるといわれる。すなわちほとんどの肺がんは発見された時点で「切除不能」であることになる。したがって「切れる」だけでも幸せな状況にあるのだから無理に縮小切除をする必要があるかという議論がある。がんを切除する場合には必要最小限の合併切除を持って摘除すべしとの原則を考慮すればやはり切除範囲の縮小は避けて通れない課題となろう。まずは肺がんに対する標準的外科治療として肺葉切除が採用されている背景を述べたい。肺がんに対する標準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。肺がんに対して肺葉切除を行うことの妥当性は後に詳述するが、主な理由は小型の肺がん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²⁸⁾。また、その診断のために明らかな転移の兆候が認められない症例においても肺門と縦隔のリンパ節郭清は必須とされている。その結果臨床病期IA期であればおよそ80%の症例に不必要なリンパ節郭清を行わざるを得ない状況となっている。最近わが国では胸部CT検査の普及もあり小型肺癌症例の増加をみるが、依然として肺葉切除が標準治療として認知されているのはこれらの理由による。しかしながら同じ小型肺がんにもどうやら質的に従来の肺がんとは明らかに性質の異なる一群が見られることがわかってきた。これが本稿での主役を務める小型の早期肺癌である。

④…1 cm 以下の肺癌は早期肺癌か？

最近1 cm 以下の肺癌に関する報告が見られるが^{29,30)}、ほとんどの報告で1 cm 以下でもリンパ節転移の頻度は低いとは言えず、また、縮小切除の予後は肺葉切除の予後に比して不良であるから肺葉切除と所属リンパ節の郭清を推奨するとしている。1 cm 以下の肺癌でもこの状況であるからいわんや通常小型肺がんとして議論される2 cm 以下の病変でも肺葉切除が推奨されることになる。すなわちどんなに小型の肺癌であっても現時点では肺葉切除または肺全摘除が推奨される。2002年にMillerらが報告したMayo Clinicから

の報告ではこれまでで最多の 100 例の 1 cm 以下の肺癌についての検討がなされている。術式の内訳は 75 例の肺葉切除群, 12 例の区域切除群, そして 13 例の部分切除群となっている。組織学的には腺癌 48 例, 扁平上皮癌 19 例とわが国と同様に腺癌が多く認められている。検診の普及していない米国のことであるから, 無症状の肺癌は発見されにくく日本に比べて低分化癌の割合が多いものと推定される。病理病期は I A 期が 92 例と大多数であるが, 全体の 5 年生存率は 64% であり, 肺葉切除群は 71%, 区域切除群は 57%, 部分切除に至っては 27% の 5 年生存となっている。したがって結論としては肺葉切除をすべしとのこととなる。国立がんセンター中央病院の Asamura らはわが国の場合胸部 CT でのみ発見されるようなすりガラス濃度を呈する肺がんが含まれてくることもあり, 全体の 5 年生存はかなり良好である(約 50 例中, 2 例再発, 1 例がん死)としている。米国と日本の違いは胸部 CT などによる検査で発見される肺がんの割合が異なることによる。胸部 CT や胸部単純写真で発見される肺がんは同じ小型肺癌でも予後の良いものが多い。問題は後述するようにどこで従来の肺がんとのような予後良好な肺がんとして線を引くかであり, 治療に反映させるならば切除後の病理に基づく指標より, 術前に得られる情報に基づく指標が求められるのである。

⑤…小型肺癌に対する肺葉切除の妥当性

いかに小型の肺癌であっても肺葉切除が推奨されるのは理論的には予期しない肺門または縦隔のリンパ節への転移が認められるからである。Takizawa らの報告によれば手術中に予測できなかったリンパ節転移は T1 肺癌でも 12% 程度認められたという³¹⁾。部分切除や区域切除を安易に小型であると理由だけで適応すれば局所再発が多くなることは想像に難くない。この理論的根拠を 1960 年にすでに見抜いている報告が米国からなされている。肺葉切除の妥当性を報告した論文であるが現在でも十二分に通用し, その卓見には舌を巻くばかりである。Asamura らの報告にその内容が現在の理論的根拠に照らし合わせて紹介されている^{32,33)}。肺がんに対する外科治療の成功例は 1920 年代に遡るが, 初期は胸腔内圧などの胸腔の生理についてノウハウが不足していたこともあって肺葉切除よりも肺全摘がなされた。現在でこそ肺がんに対する標準的外科切除は肺葉切除とされているが, そもそも肺がんに対する肺切除の最初の成功例は肺全摘術の症例であった。肺摘除術から肺葉切除に移行する間に現在でいうところの第Ⅲ相試験のようなものは行われず, その妥当性は肺葉切除と系統的リンパ節郭清の意義を検討した Cahan らの論文³²⁾などにより示されたのであった。当時は後ろ向き研究に基づく論拠で肺葉切除が標準治療として定められたのである。近年では肺がんの予後は遠隔転移が決めるとの認識もあり, 肺がんに対する切除範囲をさらに縮小しようとする試みがなされた。1995 年に米国 Lung Cancer Study Group により T1 肺癌に対する肺葉切除と縮小切除を比較検討した唯一の第Ⅲ相試験が報告されている³⁴⁾。有名な報告ではあるがざっとお浸いをしておくと, 771 例の肺がん症例の entry で 495 例が eligible と判断され解析対象となっている。注意を要するのは術中のリンパ節評価を必須としているこの研究は臨床病期 I A 期の非小細胞肺癌に対する研究ではなく, 病理病期 I A 期の非小細胞肺癌に対する研究であるという点である。病理病期で I B 期以上の肺癌は含まれていない。結果は肺葉切除施行群の予後は縮小切除群の予後よりも良好とするものであった。手術における重要な評価項目であるところの局所再発が肺葉切除で 6%, 区域切除で 12%, 部分切除では 18% という結果で縮小切除群に多く認められた。この結果をもって肺がんに対する外科治療は肺葉切除が妥当であることが示されたのである。この研究はさらに重要な結果を含んでいる。2 cm 以下の肺癌に区切っても結果は同様であったことがまず一つ。そして, 術後の肺機能に関して肺葉切除と縮小切除との比較で 12~18 カ月後の機能評価では FEV 1.0 の減少がかるうじて有意に縮小切除群で勝っていたものの, FVC, MVV などの他の肺機能は有意な差を認めなかったとするものであった。すなわち縮小切除の肺葉切除に対する同等性を証明することができなかったのである。以上のことを背景として現在でも小型肺がんに対する標準治療は肺葉切除または肺摘除とされているのである。

⑥…小型肺癌に対する縮小切除

肺がんに対する外科治療の基本は上述のように肺葉切除または肺全摘術であるから、通常縮小切除を適応とされることは少ない。肺葉切除不可能な Compromised host に対する外科治療の際に行うところのいわゆる消極的縮小切除にとどまる。しかし臨床の現場では肺葉切除も躊躇されるような肺がん時に遭遇する。たとえば左肺上葉に 1 cm 足らずの淡い病変、薄切胸部 CT で消え入りそうなりガラス濃度を呈する病変を認めた場合に肺葉切除をする必要があるだろうか？たとえば年齢が 80 を超えているような状況ならなおさらである。これまでの報告でこのようなすりガラス濃度を呈する病変も病理学的には肺がんであり、しかも病理学的浸潤癌であることも報告されて入るが、一方で tumor doubling time がきわめて長いことも経験的に明らかである。とりあえずは intensive follow up か部分切除で摘除すればよいのではないかという考えもわかる。現時点のわが国では胸部 CT が普及したことで従来の肺がんとは明らかに性質が異なる集団を臨床上治療対象として捉える必要が生じているのである。ただこのような肺野末梢の微小浸潤癌と従来の浸潤性肺癌との鑑別は病理学的見地をもってしても困難であるのが現状であり、すなわち「どこで線を引くか」ということで依然としてコンセンサスが得られていないので、やはり縮小切除には依然として慎重とならざるを得ない。縮小切除を肺がんに対して行うメリットは肺機能の温存に尽きる。現在のところいかなる肺がんに対しても縮小切除の妥当性は証明されていない。肺葉切除と縮小切除の唯一の第Ⅲ相試験でも明確に肺葉切除の優位性が示されている。一方で最近浸潤性の乏しい小型肺癌の発見が増えていることも確かで、これらの肺癌を対象を絞った場合縮小切除の妥当性を改めて証明できる可能性がある。縮小切除と肺葉切除との比較において、肺機能の比較では術後 6 カ月の時点で縮小切除群での 1 秒量の減少は 2% であるのに対し、肺葉切除群では 9% と有意に肺葉切除群の肺機能の低下を認めた。12~18 カ月においては 5% と 11% とその差は減少するものの依然として有意な違いが認められた。機能的肺活量に関しても肺葉切除と区域切除に差があるとする報告と有意差はないとする報告があり議論の多いところである。同様に縮小切除群に有利であることが報告されている。術後の合併症についても、国立がんセンター中央病院呼吸器外科における 1990 年から 1995 年までの試験開胸を除く肺がん切除例 815 例に基づく報告で、重症合併症の発生頻度は肺葉切除または肺摘除術では 12%、縮小切除では 2% であり、有意に縮小切除群で少なかった。上記の理由から肺葉切除可能な症例に対しても妥当な診断規準に基づけば縮小切除を適応とすることは有用であると考えられる。前述のように縮小切除には高率に局所断端再発が認められるので、good-risk の症例に行うのは慎重にならざるを得ない。ただし、肺がんの切除成績が向上するにつれて第二肺癌の発生も多く報告されるようになり、その頻度は依然として明らかではないが肺葉切除を行った後に発生した第二肺癌に対しては手術を含めた治療戦略に制限が出てくることも考えられる。縮小切除を行うメリットは術後肺機能の温存にあるが、肺葉切除の術後肺機能 (1 秒量) の低下は 10% であり (縮小切除群は 5%)、縮小切除の高率な局所再発を考慮すれば果たして good-risk 症例に適応するべきかという疑問が残る。しかしながら臨床病期 I 期の非小細胞肺癌におけるリンパ節転移の頻度は 20% 程度であるから残りの 80% には肺葉切除が過大侵襲となっている可能性があることも事実である。この論点が肺がんに対する縮小切除の適応における議論を呼んでいる所以である。現在欧米では good-risk 症例に縮小切除を行う事は一般的ではない。わが国では小型の肺癌が多く発見されるようになり、縮小切除を様々な適応で行う試みがなされている。問題は局所制御をいかに高めるかという点であるからその解決によって 2 つの方法が考えられる。1 つはリンパ節転移の有無を術中のリンパ節評価によって行い、リンパ節転移のないと考えられる群に縮小切除を行う方法、もう一方は小型肺癌のうち末梢の「早期肺癌」を選択してこれに対して縮小切除を適応するという方法である。肺がんに対する縮小切除の 2 つの考え方のうち、2 cm 以下の小型肺癌に対して遍く縮小切除に持ち込もうとする方法の代表は Tsubota らの報告に見ることができる^{35,36)}。多施設共同で 1992 年から 1994 年までの間に集積された 73 例のうち、エントリーされた 2 cm 以下の肺癌 55 例の検討結果である。すべての症例で 5 年

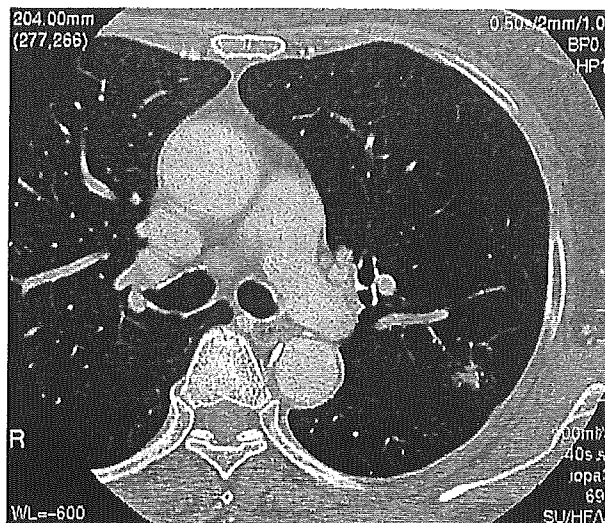


図3 肺野末梢の早期肺癌

高分解能胸部CTで右肺下葉に充実成分を含むすりガラスを呈する肺腫瘤を認める。

以上の経過観察を終えているのでその生存データは信頼に足る。明らかな局所再発は1例(約2%)であるが、10例の死亡例を見ている。がん死4例、非がん死6例でKaplan-Meier法による5年生存率はがん死で91.8%、全体で81.8%との報告である。術後の肺機能検査は約1年後に評価されているが拡大区域切除を行った症例の1秒量の減少は平均13%、努力肺活量の減少は11%となっている。この報告は中間報告を1998年に、最終報告が2002年に行われている。他施設共同の前向き研究として高く評価される報告であるといえるが、この報告をもって肺がんに対する縮小切除の妥当性が証明されたと結論するのは早計である。予後の観点から、最初の報告で自験例の2cm以下の肺がんに対する肺葉切除例の予後と拡大区域切除例の予後との比較を論じているが、肺葉切除例の5年生存率が89%であるのに対し、拡大区域切除のそれは81%とされている(最終報告、全体の5年生存率)。有意差はないとしても肺葉切除よりも拡大区域切除症例の予後は不良の傾向を示しているのである。これを縮小切除の妥当性として捉えることができるであろうか?冒頭に述べたような肺野末梢の早期肺癌症例が最近の症例には含まれているにもかかわらず、historical controlより劣っているのである。この事実を持って本研究の成果を否定するものではないがこの研究を評価する場合に十分に留意する必要がある。また術後肺機能に関して、拡大区域切除後1年で肺活量の減少が11%、1秒量の減少が13%と報告されている。これに対して、Takizawaらの報告では肺葉切除後で努力肺活量9%、1秒量13%、区域切除後でそれぞれ5%、7%の減少と報告されている¹⁰⁾。また、既述のLung Cancer Study Groupからの報告では肺葉切除で努力肺活量6%、1秒量11%、そして縮小切除(楔状切除を含む)でそれぞれ0%、5%と報告されている。よって、拡大区域切除は肺機能の観点からも決して肺葉切除に対して有意とはいえないものと考えられる。このように肺がんに対する縮小切除は以下に小型の肺癌に対しても依然として慎重であるべきと考えられる。

⑦…肺野末梢の早期肺癌(図3~6)

以上述べてきた肺がんに対する縮小切除が小型肺癌という、いわば量的な診断に基づくものであったのに対して、もう1つの流れは大きさと別に肺がんの質的診断に着目して縮小切除を行おうとするものである。胃がんや大腸がんの臨床をみてもまずはいわゆる早期癌の定義を確立してその後に縮小切除や他のmodality(内視鏡下切除など)の適応を考慮するという流れであるから、肺がんにおいても当然の考え方であるといえる。肺がんにおいては近年CTの発展により薄切胸部CTでより精密に末梢の肺癌を診断、評価