

18. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, *et al*: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011, **29**(21):2866–2874.
19. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, *et al*: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010, **11**(2):121–128.
20. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, *et al*: Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009, **27**(26):4247–4253.

doi:10.1186/1471-2407-13-262

Cite this article as: Miyanaga *et al.*: Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for *EML4-ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting *EGFR* mutation. *BMC Cancer* 2013 **13**:262.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## A fenestrated stent graft for surgical resection of lung cancer invading the aortic arch

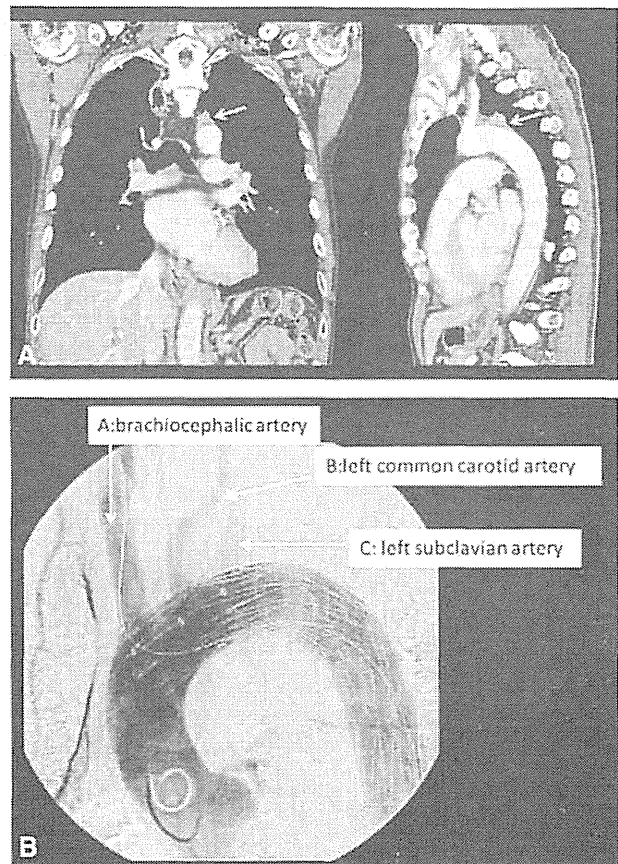
Toshiyuki Nagata, MD,<sup>a</sup> Yoshihiro Nakamura, MD, PhD,<sup>a</sup> Hiroyuki Yamamoto, MD, PhD,<sup>b</sup> and Masami Sato, MD, PhD,<sup>a</sup> Kagoshima, Japan

A fenestrated stent graft that included the orifice of the left subclavian artery was used to resect a left upper lobe cancer invading the distal aortic arch without the use of cardiopulmonary bypass. No complications were observed. We found no previous reports in our literature search of fenestrated stent-graft placement for distal aortic arch tumor invasion. This method could reduce the risks of combined resection of the aortic arch during lung cancer surgery.

### CLINICAL SUMMARY

A 67-year-old man had an abnormal computed tomographic shadow detected during follow-up after subtotal esophageal resection through a right thoracotomy 9 years before. The pathologic diagnosis was p-stage I squamous cell carcinoma. Primary lung cancer with aortic invasion was suspected on computed tomography, which showed a 23-mm diameter nodule in the left lung segmentum apico-dorsale 15 mm distal to the orifice of the left subclavian artery. The nodule's border with the aorta was unclear across a length of 23 mm, corresponding to a third of the aortic circumference (Figure 1, A). Bronchoscopic biopsy failed to provide a definitive diagnosis. There were no radiologic signs of other malignancies on whole-body computed tomography and positron emission tomography. Transesophageal ultrasonography was not conducted to clarify aortic wall invasion because of the patient's postoperative state. The patient was considered to have cT4N0M0 cancer and was deemed a candidate for complete resection. After consideration of surgical morbidity and mortality, we chose the fenestrated stent method rather than replacement of the aortic arch under cardiopulmonary bypass.

First, the patient underwent video-assisted thoracoscopic surgery, which led to the diagnosis of adenocarcinoma with



**FIGURE 1.** A, Computed tomographic scan coronal (*left*) and sagittal (*right*) views of tumor (*arrows*) attached to the distal portion of the aortic arch, 23 mm in length and a third of the circumference. Note the unclear tumor margin. B, Fluorography during stent operation. A customized fenestrated stent was inserted into the target zone of the aorta. Angiograms revealed patency of both the brachiocephalic artery (A) and left common carotid artery (B) without endoleak. Delayed pooling of the left subclavian artery (C) was seen as a result of backflow from the cerebral circulation.

direct tumor invasion to the mediastinum. To gain a sufficient margin from the tumor and landing zone, we ordered a customized fenestrated stent graft that would open only to the right brachiocephalic artery and left common carotid artery and would cover the left subclavian artery. We started preoperative radiotherapy. After informed consent was obtained, a thoracic endovascular fenestrated stent graft (Najuta  $\Phi 30 \times 200$  mm; Kawasumi Laboratories Inc, Tokyo, Japan) was placed 25 days after the initial video-assisted thoracoscopic surgery (Figure 1, B). The

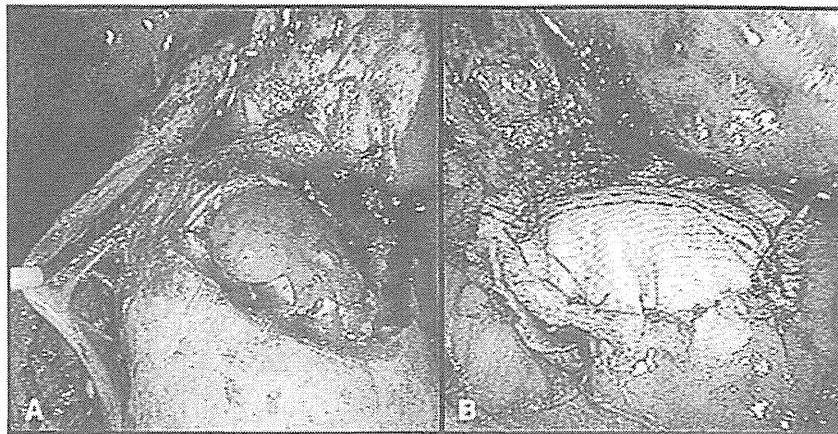
From the Department of General Thoracic Surgery,<sup>a</sup> Graduate School of Medical and Dental Sciences Kagoshima University, Kagoshima, Japan; and the Department of Cardiovascular and Gastroenterological Surgery,<sup>b</sup> Advanced Therapeutics, Cardiovascular and Respiratory Disorders, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. Received for publication Nov 29, 2012; revisions received Feb 14, 2013; accepted for publication Feb 28, 2013; available ahead of print March 27, 2013.

Address for reprints: Masami Sato, MD, PhD, Department of General Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520, Japan (E-mail: m-sato@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp).

J Thorac Cardiovasc Surg 2013;146:238-9  
0022-5223/536.00

Copyright © 2013 by The American Association for Thoracic Surgery  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.070>



**FIGURE 2.** Intraoperative views. A, The stent can be seen through the defect of the aortic wall. No bleeding was observed during the procedure. B, A Hemashield fabric patch was used to close the defect.

procedure was performed under general anesthesia through a retrograde brachial and femoral approach.

Two weeks after radiotherapy, pulmonary resection with combined resection of the aortic wall was carried out. The left upper lobe was divided in two because of immobility of the invaded site, and left upper lobectomy was performed. The left upper lobe bronchial stump, covered by intercostal muscle and lymph nodes, was systematically dissected. These procedures opened the operating field to allow aortic clamping if necessary. The aortic wall was dissected in full thickness at least 5 mm beyond the tumor invasion margin without cardiopulmonary bypass. During this procedure, the inserted stent was seen but bleeding was not observed (Figure 2, A). The defect of the aortic wall (30 × 30 mm) was closed with a 37.5 × 37.5-mm Hemashield fabric patch (Maquet GmbH & Co KG, Rastatt, Germany) with 12 Prolene 4-0 (Ethicon, Inc, Somerville, NJ) mattress sutures (Figure 2, B).

The postoperative course was uneventful. Histologic examination revealed a T4N0M0 adenocarcinoma invading the aortic adventitia; however, the aortic margin was cancer free. The patient was discharged on postoperative day 15. He received adjuvant chemotherapy. Local recurrence and distant metastasis have not been observed as of 16-month follow-up. Complications such as migration and aneurysm have also not been observed.

## DISCUSSION

Surgical resection of T4 non-small cell lung cancer invading the large vessels remains controversial. A lack of randomized studies combined with only a small number of case series means that there is a low evidence level for this surgical resection type. Some reports, however, do suggest that complete resection for T4N0–1M0 disease has a favorable prognosis with long-term survival.<sup>1</sup>

With combined aortic resection, a side clamp or cross-clamp is usually used. Furthermore, to avoid organ ischemia,

permanent or temporary graft bypass or extracorporeal circulation with cardiopulmonary bypass is necessary. Because of potential risks, indications for these procedures should be firmly restricted.<sup>2</sup>

In this case, we focused on a procedure to remove the aortic wall with an aortic endograft. Replacement with artificial vessels has been the main method to date; however, the use of endovascular surgery, which has low invasiveness, is increasing. In cases involving aortic arch aneurysm or distal arch aneurysm, the stent-graft method is difficult because preservation of the arch branch bloodstream is necessary. Branched or fenestrated stent grafting is therefore an expected future development.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONS

Treatment of lung cancer cases with descending aortic involvement by combined resection of the aorta with stent grafting have been reported previously<sup>4,5</sup>; however, this is the first report describing the use of a fenestrated stent-graft. Fenestrated or branched stent grafts could reduce perioperative risk and allow complete resection in patients with invasion of the aorta, especially the aortic or distal arch.

## References

1. Ohta M, Hirabayashi H, Shiono H, Minami M, Maeda H, Takano H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:804-8.
2. de Perrot M, Fadel E, Mussot S, de Palma A, Chapelier A, Dartevelle P. Resection of locally advanced (T4) non-small cell lung cancer with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1691-7; discussion 1697.
3. Kawaguchi S, Yokoi Y, Shimazaki T, Koide K, Matsumoto M, Shigematsu H. Thoracic endovascular aneurysm repair in Japan: experience with fenestrated stent grafts in the treatment of distal arch aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008;48(6 Suppl): 24S-9S; discussion 29S.
4. Berna P, Bagan P, De Dominicis F, Dayen C, Douadi Y, Riquet M. Aortic endostent followed by extended pneumonectomy for T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:591-3.
5. Marulli G, Lepidi S, Frigatti P, Antonello M, Grego F, Rea F. Thoracic aorta endograft as an adjunct to resection of a locally invasive tumor: a new indication to endograft. *J Vasc Surg.* 2008;47:868-70.

## X 肺癌の治療戦略

### 外科治療

### 術後経過観察

Postoperative follow-up for non-small cell lung cancer

横 枕 直 哉      佐 藤 雅 美

**Key words** : 術後経過観察, 肺癌, 再発, 多発癌, 重複癌

#### 1 術後経過観察の意義

我が国における肺癌死亡者数は、2009年現在で年間7万人を超え、1998年以來悪性新生物による死亡原因の第1位である。肺癌に対する手術件数も増加傾向にあり、日本胸部外科学会の2010年学術調査結果<sup>1)</sup>によると32,801件が報告されている。集学的な治療により治療成績が改善傾向にあるが、最も根治性が得られる治療法の手術が施行された場合でも5年生存率は50%に達せず、肺癌は今なお難治癌の代表とされている。ほとんどの再発は遠隔転移であり、80%以上が術後2年以内に再発している<sup>2)</sup>。そのため完全切除が行われた後の再発や多発癌または重複癌を発見するための術後経過観察は重要な役割を担っていると思われる。しかしながら、大腸癌や乳癌では術後経過に対する無作為化比較試験が報告されているが、肺癌の術後経過観察に関しては再発や生存に関する前向きな研究はまだなされていないため、これまでの報告を元に経験的に、また患者の精神的支援も含めて行っているのが現状であろう。

一般的に術後の定期的な経過観察は、癌が治療したかどうかの一つの目安とされている5年間が必要とされているが、乳癌などでは10年という更に長い期間が必要といわれている。肺

癌に関しても、近年では肺癌CT検診の普及およびCT機器の精度向上に伴い、いわゆる野口分類 type A、Bに相当するすりガラス陰影の発見頻度が増加し、結果的に早期癌の割合が増え、より長期の経過観察期間が必要になることも考えられる。前述の2010年学術調査<sup>1)</sup>においてI期の割合は臨床病期で77%、病理病期で69%を占めており、また肺癌登録合同委員会2004年肺癌外科切除例の全国集計<sup>3)</sup>において、5年生存率は臨床病期I期(IA/IB)で82.0%/66.1%、病理病期I期(IA/IB)で86.8%/73.9%と上昇傾向を認めている。このような状況において、完全切除後の経過観察に生命予後を改善する意義が存在するか、また再発や多発癌または重複癌を発見するための検査法や検査間隔、検査期間はどのようなものが適当か、これまでの報告をレビューした。

#### 2 各ガイドラインの現状

現在、日本肺癌学会による肺癌診療ガイドライン2012年版において術後の経過観察については、'外科切除後の非小細胞肺癌に対しては定期的な経過観察を行うよう勧められる(グレードB)'となっている。科学的根拠に則り、経済的影響を十分に考慮しながら行う必要がある

X

肺癌の治療戦略

Naoya Yokomakura, Masami Sato: Department of General Thoracic Surgery, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 呼吸器外科学分野

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

が、地理的な背景、医療事情、臨床研究の結果に乏しいため明確な観察法は示されておらず、各施設において経験的に、更には患者やその家族からの要望も相まって定期的な外来受診と各種検査が術後長期にわたって施行されているのが現状である。

一方、海外のガイドラインを見てみると、日本のガイドラインと比較してより具体的に記載されている。2007年のAmerican College of Chest Physicians (ACCP) ガイドライン(2nd edition)<sup>9)</sup>では、術後3-6カ月は合併症管理の点から専門家による経過観察を、2年目までは6カ月ごとに、その後は1年ごとに行うことが推奨されている(診察、胸部X線またはCT)。2010年のEuropean Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン<sup>9)</sup>では、術後2年間は3-6カ月ごとの経過観察を推奨(完全切除後で全身状態良好であればCTを6カ月ごと)し、その後は1年ごとを推奨している。2012年のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン(version 2)<sup>9)</sup>では、術後2年間は6-12カ月ごと、その後は1年ごとの経過観察(診察、CT)が推奨されている。また、日本も含めたいずれのガイドラインにおいて、禁煙および禁煙の支援が勧められている。

更にSaundersら<sup>9)</sup>のコンセンサスレポートによると、診察と胸部X線を最初の2年間は3カ月ごとに、その後5年目までは6カ月ごとに施行することが推奨され、CTをはじめとするその他の検査は必要に応じての施行が推奨されている。

日本のガイドラインでは、術後経過観察における術後CTは予後に対する影響が明らかでないとの位置づけであるが、上記海外のガイドラインではCTの施行が推奨されていること、また症状出現が再発の重要な兆候であることも強調されており、このような点は特徴的であると思われる。

### 3 術後経過観察の現状

肺癌の術後経過観察において、現在行われて

いると思われる検査内容としては診察、血液検査、胸部X線、CT、頭部MRI(またはCT)、骨シンチグラフィ、PET/CT、気管支鏡、喀痰細胞診、腹部超音波などが考えられるが、具体的にどのような経過観察法が行われているのか参考となる報告がある。瀬戸内肺癌研究会のアンケート調査は26人の医師によるものであるが、診察、血液検査、胸部X線、CTはすべての医師が行っていた。その他の検査では頭部MRI(またはCT)は10人が、PET/CTは7人が、骨シンチグラフィは5人が行っていた。一方、採用されなかった検査としては喀痰細胞診、腹部超音波であった。頻度としては、術後1-3年目は3カ月ごと、4、5年目は半年ごと、6年目以降は1年ごとというのが平均的なものであった。以下、各検査における最近の報告をみても。

#### 1) 腫瘍マーカー

肺癌に限らず腫瘍マーカーは検診での癌発見には不向きであるが、診断の補助、治療効果判定の指標、再発のモニタリングに利用価値がある。肺癌に関連した腫瘍マーカーはCEA、CYFRA、ProGRP、SCC、NSE、SLX、CA19-9が挙げられるが、術後の経過観察としては3カ月ごとの測定が一般的である。ここでは肺癌の中で最多の組織型を占める腺癌での陽性率が高いCEAについて取り上げてみる。臨床病理学的には腫瘍径が大きくリンパ節転移のある症例で高値となりやすく、CEA高値は独立した予後因子とされているが、術前CEAが基準値内であった場合の術後の継続的測定の意義については明らかではない。非小細胞肺癌手術症例で術前CEAが基準値内の40例を対象とした報告では<sup>9)</sup>、9例に術後上昇を認め無再発生存期間および全生存期間が有意に短かった。また、上昇後のCEA値が基準値内であっても1ng/mL以上の上昇をきたした症例では有意に予後不良であった。更に上記9例中8例で術前CEA値が2.5ng/mL以上を呈し無再発生存率が不良傾向を認めた。以上より、術前CEA値が基準値内であっても術後CEA値の定期的測定は、再発を予測するうえで有用である、としている。

## 2) CT

肺癌診療ガイドライン2012年版によると「術後経過観察における術後CTの予後に対する影響は明らかではない」となっている。しかしながら、これまでに後方視的研究ではあるが術後CTが再発や多発癌および重複癌の早期発見に貢献し、治療可能な症例では長期予後も報告されていることから、現在多くの施設で術後の経過観察にCTが施行されている。また厚生労働省などの統計によると、人口100万人当たりのCT設置台数は96.1台と世界一であり、諸外国に比べ検査が施行しやすい環境であることも影響しているかもしれない。一方、CTは被曝を伴う検査であり、他国と比較して医療被曝が多く誘発発癌率も大きいとの報告もある。現在日本では肺癌検診に低線量CTを導入している自治体などがあり、肺癌による死亡率低下の可能性が示唆されているが、術後の経過観察に低線量らせんCTを導入した報告もみられる<sup>9)</sup>。これによると43例の非小細胞肺癌切除例に対し、術後最初の2年間の3カ月ごとに低線量らせんCTを施行したところ、14例の再発症例中11例を発見し、うち7例は無症状だったとしている。

## 3) PET/CT

PET/CTの肺癌診断への臨床応用は、①肺結節性病変の良悪性鑑別、②肺癌の病期診断、③肺癌の悪性度の診断、④治療効果判定、⑤予後の予測などに利用されている。術後の経過観察に導入するメリットとしては、再発兆候が疑われた際の全身スクリーニング検査として優れている点である。また、形態診断のみのCTよりも機能診断も併せ持つPET/CTが局所の再発診断に有用性が高い点も挙げられる。更に陰性的中率が高い点は、その他の精査を省略することも可能であると考えられる。一方デメリットとしては、術後早期は偽陽性を呈する点、検出限界能の存在、医療経済的に高額であることが挙げられる。肺癌診療ガイドライン2012年版によると、PET/CTについて術後再発の検出に有用か否か検討が不十分である、という位置づけであるが、臨床的または画像的に再発兆候を認めない非小細胞肺癌術後86例に対して術後1年

目にPET/CTを施行した報告がある(定期検査は3カ月ごとに診察、胸部X線、腫瘍マーカー測定を、6カ月ごとに胸部CTを施行)<sup>10)</sup>。PET/CTにて陽性となった29例の内訳は、27例が再発、2例が重複癌で、再発症例の25例は手術、化学療法、放射線療法のいずれかが施行されている。また、重複癌の2例(膀胱癌、大腸癌)はいずれも摘出術がなされており肺癌の再発は認めていない。上記報告以外にも再発や多発癌または重複癌の早期発見にPET/CTは有用であるとの報告は数多く認めるが、費用対効果や予後への寄与に関しては更なる検討が必要である。

## 4) 頭部MRI(またはCT)

脳転移の検索について、頭部MRI(またはCT)は現在のところ勧める根拠が十分ではない。日常診療においてMRIかCTのどちらを選択するかも悩ましいところではあるかと思われるが、術前術後の神経学的症状を認めない肺癌患者332人を対象に両者を比較した報告がある<sup>11)</sup>。MRIを施行した177例中12例(術前6例、術後6例)に、CTを施行した155例中11例(術前1例、術後10例)に脳転移を認めた。MRIの方が術前の検出傾向があり、CTと比較して有意に小さい病変を検出できたが、予後に関しては両者に差を認めなかった。

また、CTでの報告ではあるが<sup>12)</sup>、intensiveな術後経過観察(術後2カ月目に全例CTを施行し、その後の2年間は6カ月ごとに施行した69例と術後6カ月は2カ月ごとに施行しその後は症状出現時に施行した59例)を施行した128例中11例に脳転移を認めた。11例全例に摘出術、放射線治療、化学療法のいずれかが施行されMSTが10カ月、5年生存率が24%であった。また、そのうち無症状の7例はMSTが25カ月、5年生存率が38%と良好な結果を呈し、早期発見と適切な治療をもたらすintensiveな経過観察は有用であると結論づけている。

## 5) 骨シンチグラフィ

肺癌の遠隔転移において骨転移は頻度の高い転移の一つであり、骨シンチグラフィは古くから有用な検査として用いられている。骨転移累

X

肺癌の治療戦略

の形態は造骨性と溶骨性に分けられ、骨シンチグラフィは造骨性である骨芽細胞の骨代謝の活動を画像化している。一方、肺癌の骨転移は溶骨性が多いとされており、癌細胞の糖代謝の活動を画像化する PET/CT は溶骨性の検出に有利と考えられ、肺癌の骨転移検出に対する骨シンチグラフィと PET/CT の比較では、検出率、偽陽性、偽陰性いずれも PET/CT の方が優れていたとの報告もある<sup>21)</sup>。肺癌の骨転移に関しては、他臓器転移やリンパ節転移など他の転移診断能を考慮すれば、PET/CT が骨シンチグラフィに代わる可能性も考えられる。

#### 6) 腹部超音波

265 人の完全切除後の肺癌患者を対象に、術後の定期的な経過観察に CT ではなく腹部超音波を導入した報告がある<sup>22)</sup>。経過観察の内容は、術後 1, 3, 6, 9, 12 カ月目と術後 2-5 年目は 6 カ月ごとの診察、胸部 X 線、採血 (CEA) に年 1 回の腹部超音波を組み合わせたものだった。4 人の腹腔内再発を認めたが、4 人すべてにその他の遠隔臓器にも再発を認め、そのうちの 2 人は 1 年以内に死亡している。結論としては、定期的な経過観察に腹部超音波は有効ではないとしている。

## 4 術後経過観察の今後

肺癌術後の経過観察の最大の目的は、再発と多発癌または重複癌の状況を把握することであ

るが、現在のところこれらを効率的かつ効果的に診断する方法は確立されていない。そのためにはランダム化比較試験を行い、定期的な術後経過観察が生存を改善させるかを明らかにし、術後生存を延長させる経過観察法が作成されなければならない。適切な観察期間、効率の良い検査機器、患者の QOL、費用対効果などが検証されるべき項目と思われるが、個々の病状が多岐にわたる状況では、これまでの報告および現在のガイドラインの内容を最大公約数的に行うのが最良と思われる。一方、肺癌切除症例数の増加とその中に占める早期肺癌の割合の増加は、今まで以上に術後経過観察の重要性が増す要因の一つでもある。そのような中で、癌による死亡数減少、癌患者および家族の苦痛の軽減ならびに療養生活の質の維持向上を目標に、地域連携クリティカルパスの整備が現在進められている。2011 年現在で 28 都道府県で導入され、すべて術後フォローアップパスであるが、前述のように術後経過観察に対する臨床研究がほとんど存在しないため、内容に関しては検査間隔や項目はまちまちであり今後の整備が期待される。また、看護師主導の経過観察で QOL、患者満足度、一般開業医満足度、生存率、無増悪生存期間、医療費などに関して通常の経過観察と遜色ない結果だったとという報告もあり<sup>23)</sup>、患者サイドだけでなく医療サイドの術後経過観察における精神的、肉体的負担の軽減に有用である可能性も示唆される。

## 文献

- 1) Kuwano H. et al: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2010: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 60(10): 680-708, 2012.
- 2) Sugimura H. et al: Survival after recurrent non small-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2): 409-418, 2007.
- 3) Sawabata N. et al: Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol* 6(7): 1229-1235, 2011.
- 4) Rubins J. et al: American College of Chest Physicians: Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 132(3 Suppl): 355S-367S, 2007.
- 5) Crinò L. et al: ESMO Guidelines Working Group: Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21(Suppl 5): v103-115, 2010.

- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines<sup>®</sup>): Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2, 2012.
- 7) Saunders M. et al: Consensus: the follow-up of the treated patient. Lung Cancer 42(Suppl 1): S17-19, 2003.
- 8) 平見有二ほか: CEA正常値を示した非小細胞肺癌の術後経過観察におけるCEA測定の意義. 日呼外会誌 25(5): 485-490, 2011.
- 9) Chiu CH. et al: Usefulness of low-dose spiral CT of the chest in regular follow-up of post-operative non-small cell lung cancer patients: Preliminary report. J Thorac Cardiovasc Surg 125(6): 1300-1305, 2003.
- 10) Cho S, Lee EB: A follow-up of integrated positron emission tomography/computed tomography after curative resection of non-small-cell lung cancer in asymptomatic patients. J Thorac Cardiovasc Surg 139(6): 1447-1451, 2010.
- 11) Yokoi K. et al: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. Chest 115(3): 714-719, 1999.
- 12) Yokoi K. et al: Brain metastasis in resected lung cancer: Value of intensive follow-up with computed tomography. Ann Thorac Surg 61(2): 546-551, 1996.
- 13) Song JW. et al: Efficacy comparison between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 65(3): 333-338, 2009.
- 14) Aokage K. et al: Annual abdominal ultrasonographic examination after curative NSCLC resection. Lung Cancer 57(3): 334-338, 2007.
- 15) Moore S. et al: Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomized trial. BMJ 325(7373): 1145-1147, 2002.

X

肺癌の  
治療戦略



特集：胸部外科領域における再手術  
——最近の動向

## Completion pneumonectomy

中村好宏 佐藤雅美

「胸部外科」 第66巻第8号（2013年7月増刊号） 別刷

—— 南 江 堂 ——

## 3. Completion pneumonectomy

中村好宏 佐藤雅美\*

## はじめに

Completion pneumonectomy (CP) は、前回の肺切除後に同側残存肺を完全に切除することを意味する<sup>1)</sup>。CP は一般胸部外科手術の中でも、もっとも侵襲の大きな手術の一つである。Thiboutらは化学療法後肺全摘術とCPを比較し、90日死亡率は9.2%対15.2%、気管支断端瘻合併率7%対13%、2パック以上の輸血率8%対35%であり、CPはより侵襲が大きいとした<sup>2)</sup>。Bernardらは、肺全摘術の中でCPは独立した術死の危険因子であると報告している<sup>3)</sup>。その原因は前回手術や前回術後放射線・化学療法の影響などによる胸腔内の癒着が高度であることや、前回肺切除の影響で術前心肺機能低下がある状態に過大な手術侵襲や輸液負荷が加わることによる。そのためCPを行う場合、術前評価、手術適応、低侵襲な手術手技、術後管理が重要と考えられた。そこで本稿では、これらの点に関して概説する。

## I. 適応を考えるうえでの注意点・ポイント

CPを必要とする疾患は、大きく良性疾患と悪性疾患に分けられる。良性疾患には、術後気管支断端瘻、気管支狭窄、気道出血、肺アスペルギルス症・肺結核・気管支拡張症などの感染症などがある。悪性疾患は原発性肺癌再発、転移性肺癌、その他悪性腫瘍に分けられる。

原発性肺癌では組織型が同じ場合、厳密に肺癌の再発と異時性多発肺癌を鑑別することは困難であるが、第二肺癌として取り扱われることが多

い。最近では早期肺癌を手術する機会が多く、手術技術や術後補助化学療法が向上し、肺癌術後長期生存者が増加してきた。そのため第二肺癌の治療機会が多くなった。一般的に肺癌の再発に対する治療は全身化学療法が主体であり、これに局所療法である外科手術や放射線療法が加わる。この局所療法の子後改善効果に対する明確なエビデンスはないが、予後を改善したという報告は散見される<sup>4)</sup>。

高い合併症と術死のリスクがあるCPを安全に行うため、患者の全身状態・疾患の状態・治療法などを十分考慮する必要がある。McGovenらは114例のCP例の中で術死した14例中6例が呼吸不全を中心とした多臓器不全で死亡したと報告し<sup>5)</sup>、Tabutinらは46例中術後90日以内の死亡原因でわかりえたものは、気管支断端瘻3例と呼吸不全1例であったとした<sup>6)</sup>。気管支断端瘻も呼吸不全をきたすことより、90日以内の死亡には呼吸不全が強くかかわっていた。これは前回手術による胸膜癒着や肺門部の処理が困難なために、長時間の手術や麻酔により輸液負荷が加わることや、肺葉切除後などのため術前から心肺機能が低下するためと考えられる。また術前化学療法や放射線療法は、術前の肺機能に影響を与え、特に%DLcoを低下させ、ひいては術後合併症を増加させる<sup>7)</sup>。このことからCPでは心肺機能からの手術適応は重要と考えられるが、術前心肺機能の指針は提言されていない。一般的な呼吸器手術に対する術前肺機能の指針としては、術後予測残存1秒量が40%未満の場合、周術期死亡のリスクが

キーワード：completion pneumonectomy, 肺癌, 手術危険度, 合併症

\*Y. Nakamura (講師), M. Sato (教授) : 鹿児島大学呼吸器外科。

高くなる<sup>9)</sup>。Chataigner らによれば、これらの合併症は術前呼吸機能 (FEV<sub>10</sub><50%) と関連しており<sup>9)</sup>、CP を安全に行うためには、より厳しい条件が必要と考えられる。

手術適応には身体的な条件だけでなく、疾患の進行評価も重要である。肺癌の場合、縦隔リンパ節転移陽性例は予後不良であり、PET-CT による病期診断、超音波気管支鏡 (EBUS-TBNA) や縦隔鏡による縦隔リンパ節の転移の診断は重要である<sup>10)</sup>。CP の侵襲が大きいことを考えると、N2 例の手術適応はないと考えられる。

二次癌に対する再手術では、手術以外のモダリティが使えるかは重要である<sup>11)</sup>。より低侵襲の治療として、化学放射線療法や定位放射線治療の選択もある。これらは合併症や術死のリスクが少なく興味深い。Hung らは化学療法±放射線療法で治療された患者より再手術の患者のほうが予後良好であったことから、切除可能な局所再発の患者においては外科的な切除を考慮すべきである<sup>12)</sup>としている。

## II. 手術での注意点・ポイント

CP の手術侵襲は、前回手術に伴う癒着の剝離面が広いこと、出血と滲出液が多いこと、処理すべき肺門部を中心とした血管周囲の損傷に伴う大量出血、長時間手術や麻酔、そしてそれに伴う輸液負荷である。Tabutin らは肺全摘術に比して CP がより術後合併症や術死が多い原因として、気管支断端や術中出血が多いことが主な問題点であるとした<sup>9)</sup>。

手術に際して前回手術記事を詳細に検討しておくことは、きわめて重要である。その際の確認事項は、病名、術式、開胸線の位置、癒着の有無、癒着の程度と範囲、胸膜外剝離の有無・範囲、血管の剝離範囲・切離部位・切離方法 (結紮/自動縫合器)、心外膜開放の有無、リンパ節郭清の範囲、気管支断端の被覆の有無・方法、術後感染の有無などである。

長時間手術の場合、術中軽度低体温は手術部位感染 (surgical site infection: SSI) の発生を有意に上昇させるため、保温が大切である<sup>13)</sup>。最近では心臓血管領域において、微生物密封材 (インテグリアル: キンバリー・クラーク・ヘルスケア・インク社、神奈川) が術後 SSI を有意に減少さ

せる効果があったとする報告が散見される<sup>14,15)</sup>。切開に関連する SSI は、患者の院内感染の 25~38% を占め、手術を受ける患者全体の 2~5% が SSI に罹患すると推定されている。この感染症により、入院期間が 2 週間延長するなど有病率が上昇し、再入院のリスクが 5 倍となり、患者 1 人あたりの平均医療費が 26,000 ドルまで上昇し、死亡のリスクが 2 倍になると報告している。シアノアクリル酸を基材とする微生物密封材が創傷汚染を減少させるための有用な手段と考えられ、SSI の予防につながる可能性がある<sup>16)</sup>。Iyer らによると微生物密封材は、冠動脈バイパス手術の大伏在静脈採取の際、片足はドレープ (A 群) のみ、他方は微生物密封材塗布後ドレープ (B 群) で手術を行い、A 群は術後創感染が 25.5% 発生したのに対し、B 群は 2.1% であり、有意に術後創感染を減少させた<sup>14)</sup>。呼吸器外科領域の手術では、心臓血管外科領域の手術に比較して SSI のリスクは低いが、長時間手術、糖尿病患者、透析患者、免疫不全患者、長期ドレーン留置患者などの手術ではその可能性が高くなるため、微生物密封材が有用と考えられる。

CP の体位は大きく分けると、側臥位と仰臥位での手術がある。それぞれに利点と欠点がある。癒着がかなり高度であることが予測される場合、胸骨正中切開が有用な場合もある<sup>10)</sup>。正中切開では肺動脈根付近が前回の手術野でないため、血管根部の処理が容易である。特に右主肺動脈は、上行大動脈と上大静脈の間で露出できる。ただし左下肺静脈の処理や背側の癒着剝離では、解剖学的な理由により体位変換あるいは追加開胸が必要である。

癒着は腹側、特に心膜周囲は軽度であることが多く、とりかかりとして同部位の剝離を先行させることが多い。前回手術で癒着剝離が行われていた場合、その部位はより高度に癒着している可能性が大きい。胸膜外剝離が行われていると、さらに剝離困難である。また出血のコントロールに難渋することも多い。

前回切除部位により手術難度は異なる。上葉切除後は肺門周囲を剝離あるいはリンパ節郭清しているため、肺門周囲の癒着が高度で難度が高い。それに比し下葉切除後は、比較的肺門部癒着が軽度である。血管処理に関して肺門部の癒着が高度

表1. Completion pneumonectomyの術後合併症に関する諸家の報告

報告者(年)	症例数 (例)	悪性症例数 (例)	術後合併症率 (%)	気管支瘻合併率 (%)	膿胸合併率 (%)	輸血率 (%)	
大泉ら <sup>22)</sup>	(1990)	29	21	—	13.3	—	—
van Schil ら <sup>20)</sup>	(1992)	19	5	—	10.5	—	—
Grégoire ら <sup>21)</sup>	(1993)	60	41	27	13.3	—	—
Massard ら <sup>18)</sup>	(1995)	37	32	24	2.7	8.1	54
al-Kattan ら <sup>22)</sup>	(1995)	38	26	18	0	—	—
Verhagen ら <sup>23)</sup>	(1996)	37	33	29	5.4	—	—
McGovern ら <sup>5)</sup>	(1988)	113	84	38.1	6.2	10.6	—
Muysoms ら <sup>24)</sup>	(1998)	138	80	42	4.3	—	—
Regnard ら <sup>25)</sup>	(1999)	80	62	19.5	3.8	—	66
Tronc ら <sup>1)</sup>	(1999)	77	57	22	10.4	—	—
山岡ら <sup>26)</sup>	(2000)	11	11	—	—	—	—
Fujimoto ら <sup>19)</sup>	(2001)	66	49	53	7.6	—	11
Terzi ら <sup>27)</sup>	(2002)	59	59	30	—	—	52.4
Miller ら <sup>28)</sup>	(2002)	115	58	62.6	7	—	—
Guggino ら <sup>29)</sup>	(2004)	55	42	58.2	12.7	3.6	30
Jungraithmayr ら <sup>30)</sup>	(2004)	86	41	37.2	10.4	—	—
Chataigner ら <sup>9)</sup>	(2008)	69	47	41	7.3	10	—
Cardillo ら <sup>10)</sup>	(2012)	165	152	55.54	7.9	—	—
Tabutin ら <sup>8)</sup>	(2012)	46	46	55.6	13	13	43.5
Zhang ら <sup>31)</sup>	(2012)	92	92	33.7	8.7	3.3	70.6

で肺門構造が一塊になっている場合、心嚢内処理が血管損傷のリスク回避に有用である<sup>17)</sup>。肺静脈の処理では、心外膜を切離し肺静脈を十分に露出して、その層で肺静脈を露出するようにすれば、背側の心膜の構造を考慮することなく（上肺静脈では心膜の折り返し部分がある）テーピングを行うことができる。前回手術で心膜を損傷した症例では、炎症のため血管の剝離にやや難渋することもある。炎症があり剝離にリスクが伴いそうな場合には漿膜性心嚢膜を破壊し、やや大きく剝離を行う場合もある。

左肺動脈の処理では、前回手術で左主肺動脈根部付近まで剝離されていることが多く、心嚢内で肺動脈幹を確認しそれを末梢へ剝離し、左主肺動脈根部を剝離する方法がよいと考えられる。また肺癌術後例ではリンパ節郭清の影響のため、大動脈肺-動脈窓付近は癒着が高度で剝離困難な場合が多い。このような症例では肺動脈・静脈の根部を処理した後、大動脈を損傷しないように肺動脈側で切離を行っている。また大動脈弓部で迷走神経を同定し、反回神経を損傷しないように注意する。一方右側の場合、上幹肺動脈断端付近の癒着が高度であり、特にその中枢側や上大静脈裏面ま

で郭清されている場合、上大静脈の損傷や右主肺静脈の損傷に細心の注意が必要となる。癒着高度例では心嚢内から上大静脈と上行大動脈の間を剝離し、右主肺動脈を同定・剝離する方法がよいと考えられる。また奇静脈の損傷は思わぬ大出血となるため、注意が必要である。左の場合、大動脈の背側からそのまま大動脈と胸壁の間を剝離してしまい、肋間動脈根部を損傷することもあるので注意が必要である。

以上のように残存肺全摘術は、解剖学的知識と癒着剝離などの高度テクニックが必要であり、熟練した胸部外科医により行われるべき手術である<sup>9,16-18)</sup>と考えられる。

### Ⅲ. 術後管理上での注意点・ポイント

術後合併症を起こす頻度は、標準的な肺全摘術に比してCPでは高い<sup>28)</sup>。過去の文献から合併症の頻度を調べると、表1のように多いものでは60%に及んでいた。非悪性疾患に対する手術では、合併症率が高い（7例中6例）<sup>22)</sup>。術中出血などの早期合併症のほかに、気管支断端瘻、膿胸など晚期合併症がある。気管支断端瘻に関しては、標準的な肺全摘術での頻度は1.6%<sup>22)</sup>に対して、CP

表 2. Completion pneumonectomy の術死に関する諸家の報告

報告者(年)	症例数 (例)	悪性症例数 (例)	術中死亡率 (%)	術死亡率 (%)	悪性例の術死亡率 (%)	良性例の術死亡率 (%)	
大泉ら <sup>32)</sup>	(1990)	29	21	—	13.8	9.5	28.5
van Schil ら <sup>20)</sup>	(1992)	19	5	0	15.8	0	21.4
Grégoire ら <sup>21)</sup>	(1993)	60	41	3.3	10	11.6	5.9
Massard ら <sup>18)</sup>	(1995)	37	32	2.7	10.8	—	—
al-Kattan ら <sup>22)</sup>	(1995)	38	26	0	2.6	0	8.3
Verhagen ら <sup>23)</sup>	(1996)	37	33	0	16.2	15.2	25
McGovern ら <sup>5)</sup>	(1988)	113	84	5.3	12.4	9.4	27.6
Muysoms ら <sup>24)</sup>	(1998)	138	80	2.9	13.8	13.2	15.5
Regnard ら <sup>25)</sup>	(1999)	80	62	0	5	6.4	0
Tronc ら <sup>1)</sup>	(1999)	77	57	2.6	9.1	10.5	5
山岡ら <sup>26)</sup>	(2000)	11	11	—	—	—	—
Fujimoto ら <sup>19)</sup>	(2001)	66	49	0	7.6	2	23.5
Terzi ら <sup>27)</sup>	(2002)	59	59	1.7	3.4	3.4	—
Miller ら <sup>28)</sup>	(2002)	115	58	0.9	20.9	17.6	26.3
Guggino ら <sup>29)</sup>	(2004)	55	42	0	16.4	13.2	30.8
Jungraithmayr ら <sup>30)</sup>	(2004)	86	41	0	20.2	10	—
Chataigner ら <sup>9)</sup>	(2008)	69	47	0	11.6	12.8	9
Cardillo ら <sup>10)</sup>	(2012)	165	152	0.6	10.3	10.5	7.7
Tabutin ら <sup>6)</sup>	(2012)	46	46	0	13	15	—
Zhang ら <sup>31)</sup>	(2012)	92	92	0	9.78	9.8	—

50 例以上の報告文献では 3.8~10.4% の頻度でかなり高かった。Chataigner らは、これらの合併症は術前呼吸機能 (FEV<sub>10</sub><50%) と関連していたと報告した<sup>9)</sup>。また大泉らは肺門の高度癒着のため、末梢気管支での切離を余儀なくされた場合に高頻度に発生していたと報告している<sup>32)</sup>。予防としては断端の被覆を行うことと、気管支周囲を剝離しすぎないように注意することが大切である。起こった場合には、高圧酸素療法が有用であったとの報告もみられる<sup>33)</sup>。断端瘻予防、肺炎予防、創感染予防の観点から血糖の管理は重要であり、200 mg/dl 以下を維持するように管理すべきである<sup>34)</sup>。

術後合併症だけでなく、術死の比率も標準的な肺全摘より CP が高い<sup>28)</sup>。術中死、術死 (全体、悪性疾患、良性疾患) の過去の文献を表 2 にまとめる。術中死は術中出血に伴うものと考えられ、癒着高度例などでの大血管の損傷が原因と考えられる。術後の死因としては、播種性血管内凝固 (DIC)、肺炎、気管支断端瘻、成人呼吸促進症候群 (ARDS)、腎不全、肺血栓症などがあげられる<sup>9,31)</sup>。術死の危険因子として、Tabutin らは気管支断端瘻、呼吸不全、2 個以上の術後合併

症、下葉切除であった<sup>9)</sup>とし、Chataigner らは右側手術、高齢 (>70 歳)、腎不全 (Ccr<60 ml/分) であった<sup>9)</sup>とし、Miller らは肥満、冠状動脈疾患、高齢、腎不全、右側手術が関連していたと報告した<sup>28)</sup>。

#### IV. 経過観察における注意点・ポイント

5 年生存率などに関する文献的な結果を表 3 に示す。CP 後の 5 年生存率は 14~57% で、そのうち悪性疾患は 14~57% で良性疾患は 27~88% であった。良性疾患は手術で疾患のコントロールがつけば予後良好であるが、悪性の場合再発のリスクがあるためやや低下する。再発例がほとんどであることを考え合わせると、CP はほぼ良好な成績と考えられる。

Tabutin らは全生存に影響を与える予後因子は 65 歳以上の高齢者、CP 手術時点での喫煙者、術後呼吸器・心臓・開胸創の合併症であった<sup>6)</sup>と報告した。良好な予後を期待するためには、術前の身体機能の適切な評価と手術手技が重要と考えられた。悪性の場合は術後化学療法を検討するが、手術侵襲が大きいため患者の状態を十分考慮する必要がある。

## SUMMARY

### Completion Pneumonectomy

Yoshihiro Nakamura, Masami Sato, Department of General Thoracic Surgery, School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Completion pneumonectomy (CP) is the complete removal of lung tissue remaining after an initial ipsilateral partial pulmonary resection and is one of the most invasive operations in the field of general thoracic surgery. Mortality and morbidity rates are higher after CP than standard pneumonectomy. CP is a highly demanding procedure, usually due to major pleural and sometimes pericardial dense adhesions from previous surgery or infection. Intra-pericardial control of the pulmonary artery and veins is recommended to avoid vessel injury. This operative intervention should, therefore, be performed only by experienced thoracic surgeons on carefully selected patients in order to improve postoperative outcomes. Preoperative pulmonary and cardiac functions are decreased by the previous procedure. In addition, the rate of complications, such as residual respiratory and cardiac failure, is high because of excessive operative invasiveness and added transfusion load. Therefore, preoperative assessment, surgical indication, low invasive surgical technique, and good postoperative management are very important elements when CP is performed. This article reviews these operative strategies.

### KEY WORDS

completion pneumonectomy/lung cancer/operative risk/complication

\* \* \*

胸部外科	2012年1月号 (Vol.65 No.1)	定価2,835円 (税込)	南江堂 TEL.07-39(1)7239 (直営)
<b>《特集》小型肺癌の治療戦略とその成績</b>			
特集「小型肺癌の治療戦略とその成績」によせて	2cm以下の小型肺癌例におけるFDG-PET検査の有用性—縮小手術の可能性に関する検討	末梢型小型肺癌に対する完全胸腔鏡下区域切除術の適応と成績	
小型肺癌の臨床病理学的背景と手術成績	小型肺癌の治療戦略とその成績—1cm以下の微小肺癌をどうするか	潜在的進行小型肺癌 (cT1N0-pN1/2) に対する胸腔鏡下手術の治療成績	
末梢型小型非小細胞肺癌の臨床・病理学的検討	径20mm以下の非小細胞肺癌の手術成績	小型肺癌に対する術式選択と手術成績	
非小細胞小型肺癌に対する手術成績		術前臨床データによる小型肺癌に対する縮小手術の適応	

