

原発性肺癌胸腔内再発および重複肺癌に対する再切除の意義

著者	村上 眞也, 清水 淳三, 小田 誠, 林 義信, 矢崎 潮, 呉 哲彦, 松本 勲, 原 拓央, 俵矢 香苗, 渡辺 洋宇
著者別表示	Murakami Shinya, Shimizu Junzo, Oda Makoto, Hayashi Yoshinobu, Yazaki Ushio, Go Tetsuhiko, Matsumoto Isao, Hara T., Tawaraya Kanae, Watanabe Yoh
雑誌名	胸部外科 = 日本心臓血管外科学会雑誌
巻	48
号	1
ページ	38-42
発行年	1995-01
URL	http://doi.org/10.24517/00050903



原発性肺癌胸腔内再発および重複肺癌に対する 再切除の意義

村上眞也 清水淳三 小田 誠 林 義信
 矢崎 潮 呉 哲彦 松本 勲 原 拓央
 俵矢香苗 渡部洋宇*

はじめに

原発性肺癌の治療成績はまだまだ不良ではあるが、早期発見、外科治療の進歩により、長期生存例も徐々に増加しつつある。肺癌の再発の多くは遠隔転移であるが、症例の中には胸腔内のみに限局して再発巣が認められることがあり、また最近では異時性重複肺癌の報告も多くみられる。このように胸腔内再発例や異時性重複肺癌に対する再切除も、肺癌治療において議論されるべき問題となってきている。肺癌再切除は手術手技や術後残存肺機能の低下による術中術後管理の困難さはあるが、当科では再切除可能例に対しては可及的に再切除を行う方針をとってきた^{1,2)}。

本論文では肺癌再切除例を胸腔内再発例と異時性重複癌とに分け検討し、再切除の意義について考察した。

I. 対象および方法

1973年1月から1994年7月までの原発性非小細胞肺癌切除の1,153例中30例(2.6%)に計33回の肺癌再切除が施行された。重複癌の定義にはMartini & Melamedの定義³⁾を用いた。しかし、再発癌と重複癌との鑑別は組織型が異なる場合は容易であるが、組織型が同一である症例が問題となる。Martini & Melamedの定義は第1癌と第2癌の間隔が2年以上ある症例は重複癌としているが、進行の遅い癌では2年後にも再発が発見されることもあるため、切除標本

にて組織型が酷似している場合は再発例とした。再発症例に対しては、切除標本の癌病巣のパラフィン包埋ブロックより癌細胞を分離し、フローサイトメトリーにより核DNA量を測定した。生存率の計算にはKaplan-Meier法を用いた。

II. 結 果

1. 再発肺癌

1) 症例の背景因子および術式

再発例は22例で、性別は男性18例、女性4例、再切除時年齢は48~76歳、平均62.0歳であった。組織型は扁平上皮癌9例、腺癌10例、腺扁平上皮癌1例、大細胞癌1例、腺様嚢胞癌1例で、初回手術時病期はI期16例、II期1例、IIIA期4例、IIIB期1例であった(表1)。再発様式は対側肺内転移8例、同側肺では肺内転移6例、気管支断端再発5例、リンパ節再発2例、胸膜播種1例であった。初回手術より再切除までの期間は3~122ヵ月、平均29.9ヵ月であった。

2) 手術術式

術式は対側肺内転移に対しては区域切除が7例、肺葉切除が1例であり、同側肺転移に対しては部分切除が5例に計6回、completion pneumonectomyが10例に施行された(表1)。1例においては、右肺上葉切除12ヵ月後および28ヵ月後に同側肺部分切除をそれぞれ施行し、44ヵ月後にcompletion pneumonectomyを行い、計3度の再手術が施行された。

3) 予 後

術死、在院死はなかったが、再切除3度目にcompletion pneumonectomyを施行された1例が術後4ヵ月、精神障害により自殺した。この例を除いて他は全例癌死であった。再切除後の3年生存率は

キーワード：再発肺癌，重複肺癌，肺癌再切除，核DNA量

* S. Murakami, J. Shimizu (講師), M. Oda, Y. Hayashi, U. Yazaki, T. Go, I. Matsumoto, T. Hara, K. Tawarayama, Y. Watanabe (教授)：金沢大学第一外科。

表 1. 再発肺癌再切除例の背景因子と術式

組織型	扁平上皮癌	9例	
	腺癌	10例	
	腺扁平上皮癌	1例	
	大細胞癌	1例	
	腺様嚢胞癌	1例	
初回手術時病期	I期	16例	
	II期	1例	
	III A期	4例	
	III B期	1例	
術式	初回	再切除	
	同側肺	肺葉切除 → 残存肺全摘術	10例
	肺葉切除 → 部分切除	5例	
対側肺	区域切除 → 区域切除	1例	
	肺葉切除 → 区域切除	4例	
	肺葉切除 → 肺葉切除	1例	
	肺全摘 → 部分切除	2例	

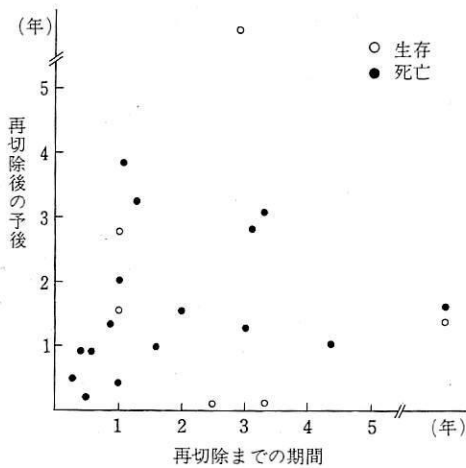


図 2. 再切除までの期間と予後

33.8%, 5年生存率は13.5%であり, 再切除後5年以上の生存は2例であった(図1). 再切除までの期間と予後との検討では, 両者には明らかな相関は認められなかった(図2). 16例において原発巣, 転移巣の核DNA ploidy patternが測定できた. 9例は原発巣, 転移巣ともにaneuploidまたはmultiploidであり, 初回手術より再切除までの期間は21.0ヵ月, 2回目手術後3年生存率は29.6%, 5年生存例はなく, 予後不良であった(図3). 原発巣diploidは5例であり, 2例のみ再発巣もdiploidであったが, 1例は再切除後11ヵ月で死亡, 他の1例は術後10年生存中である. 原発巣diploid, 再発巣aneuploidは3例であり, 19ヵ月死亡, 36ヵ月死亡, 5年生存中であった

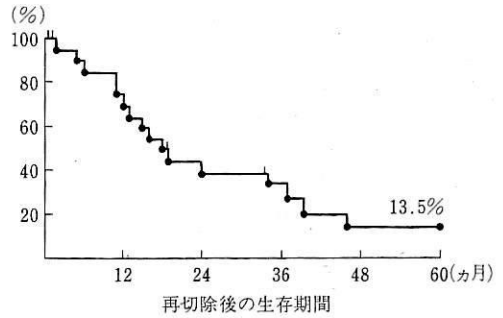


図 1. 再発肺癌再切除例 (22例) の生存率

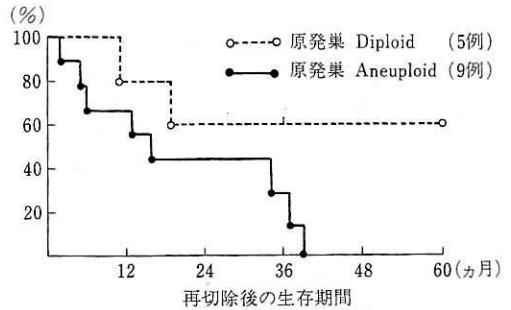


図 3. 核 DNA ploidy pattern 別に分類した再発肺癌再切除例の生存率

(表2).

2. 異時性重複肺癌

1) 症例の背景因子

異時性重複肺癌は8例で, すべて男性であった. 再手術時年齢は52~76歳, 平均64.3歳であった. 組織型は扁平上皮癌→扁平上皮癌が5例ともっとも多く, 腺癌→腺癌が2例, 腺癌→扁平上皮癌が1例であった. 病期はI期→I期が6例ともっとも多かったが, I期→III B期, II期→III A期, がそれぞれ1例ずつ認められた. 第2癌切除までの期間は30ヵ月から23年であった(表3).

2) 手術術式

対側肺に第2癌が発生した症例では, 2例に肺葉切除(1例は右上葉 sleeve lobectomy 後5年目に発生した左下葉支入口部の扁平上皮癌に対し, 左下葉 sleeve lobectomy が施行された), 2例では部分・区域切除が施行された. 同側肺に第2癌が発生した症例では, 3例に部分・区域切除(1例は右肺上葉切除後30ヵ月目に発生した右 B⁶ 入口部を閉塞する扁平上皮癌に対し sleeve segmentectomy が施行された), 1例に completion pneumonectomy が施行された.

表 2. 原発巣 Diploid 症例

症例	性	組織型	初回手術				期間	再切除時		再切除後 生存期間	
			T	N	M	病期		術式	術式		核 DNA
11	男	腺癌	2	0	0	I	左下葉切除	5ヵ月	同側肺全摘	Diploid	11ヵ月死亡
12	女	腺様嚢胞癌	2	1	0	II	右中葉切除	114ヵ月	同側肺全摘	Aneuploid	120ヵ月生存
13	女	腺癌	2	2	0	III A	右上葉切除	12ヵ月	同側肺全摘	Aneuploid	36ヵ月他病死
14	男	腺癌	2	0	0	I	左上葉切除	122ヵ月	右部分切除	Aneuploid	19ヵ月死亡
15	男	扁平上皮癌	1	0	0	I	左上葉切除	35ヵ月	右 S7 区域切除	Diploid	120ヵ月生存

表 3. 重複肺癌切除例の背景因子と術式

	第1癌	第2癌	
組織型	扁平上皮癌	扁平上皮癌	5例
	腺癌	腺癌	2例
	腺癌	扁平上皮癌	1例
病期	I期	I期	6例
	I期	III B期	1例
	II期	III A期	1例
術式	同側肺：肺葉切除	→ 部分, 区域切除 (気管支形成術)	3例 1例
	肺葉切除	→ 残存肺全摘術	1例
	対側肺：肺葉切除	→ 肺葉切除 (気管支形成術)	2例 1例
	肺葉切除	→ 部分, 区域切除	2例

3) 予 後

術死, 在院死は認められなかった。第2癌切除後3年生存率 64.2%, 5年生存率 64.2% であり, 10年生存も2例みられている(図4)。第2癌切除後死亡した症例は第2癌が IIIA 期, III B 期と進行癌であった症例で, 第2癌が I 期であった症例6例は全例生存中である。

III. 考 察

原発性肺癌外科治療の成績の向上に伴って, 術後長期生存例は次第に増加している。これらの症例において胸部X線写真あるいはCTスキャンによる経過観察中に, 新たな腫瘤影が発見されることは少なくなく, また肺門部扁平上皮癌においては異時性に多発することも珍しくない⁴⁾。このように胸腔内再発や異時性重複癌に対する再切除も肺癌治療において, 重要な位置を占めるようになってきた。

再切除された肺癌が, 初回手術の肺癌の再発であるのか, 異時性重複癌であるかの判断はむずかしいことが多く, とくに二つの腫瘍の組織型が同一である症例

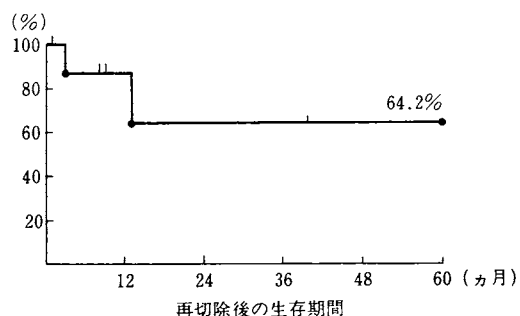


図 4. 重複肺癌切除例(8例)の生存率

が問題となる。Martini ら³⁾は組織型が同一の症例では, 第1癌と第2癌の間隔が2年以上あるか, 第2癌が carcinoma *in situ* であるか, または異なった肺葉に存在し, かつ共通のリンパ節転移や他臓器転移のないことを多発癌の条件としている。しかし発育の遅い症例では2年以上経過して, はじめて臨床的に再発巣が発見されることもあるため, 今回の検討では切除標本にて組織型が類似している症例は再発例とした。再発肺癌に対する外科治療については, Smith ら⁵⁾は原発性肺癌切除後の再発癌は, 進行癌であり, 機能面から考慮しても再切除は意味がないと述べているが, Jensik ら⁶⁾は, 原発肺癌切除後に発生した孤立性再発癌, 一葉内の再発癌, 同側残存肺の再発癌, 重複癌としての原発癌を再切除の適応としており, 64例の再切除例を報告し, その5年生存率は36%と良好であったと報告している。土屋ら⁷⁾の重複癌を含む30例の再切除の報告でも5年生存率は37%であり, 再切除可能例に対しては切除を勧めている。われわれの再切除例全体の5年生存率は23%であった(図5)。Jensik ら, 土屋らの報告では再発癌と重複癌とを判別することは必ずしも容易でないとし, 両者を併せて予後を検討している。しかし予後良好な異時性重複癌を再発癌に加えて検討すると再切除例の予後がよくなるのは明らかである。そこで今回は, あえて再発癌と

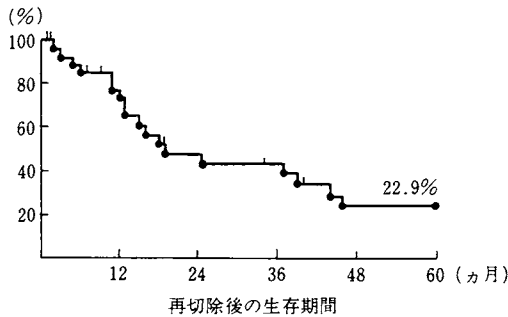


図 5. 肺癌再切除全症例 (30 例) の生存率

重複癌とに分けて検討した。

再発癌のみの予後は再切除後 3 年生存率 33.8%, 5 年生存率 13.5% と不良であった。しかし 2 例では再切除後 5 年以上生存している。このため、どのような症例がよい予後が期待できるか、再切除までの期間、核 DNA 量を検討した。初回手術から再切除までの期間と予後とのあいだには相関は認められなかった。土屋ら⁹⁾も再切除までの間隔と予後との関係はなかったと報告している。核 DNA 量測定は種々の臓器の腫瘍の予後因子として有用であるとされており、われわれも肺癌の生物学的悪性度の指標として有用であると報告してきた^{9,10)}。今回、核 DNA 量を原発巣および転移巣ともに測定しえた症例では、両者がともに aneuploid であった症例はきわめて予後不良であった。原発巣が diploid であった 5 例中、3 例では再発巣が aneuploid であり、肺癌の heterogeneity が示唆された。原発巣、転移巣ともに diploid であった症例の 1 例は再切除後 11 ヶ月で癌死したが、再切除後 5 年以上生存しているのは原発巣 diploid のみであった。再発肺癌の治療方針を決定するとき、原発巣の DNA 量も考慮に入れるべきと考えられた。

異時性重複癌の予後は良好であり、これは経過観察中の定期検査にて第 2 癌が早期に発見されたためと考えられる。とくに肺門部扁平上皮癌に対しては、6 ヶ月間隔で喀痰細胞診と気管支鏡検査を反復しており、早期扁平上皮癌が発見され縮小手術にて治癒しえたのは注目すべきことであった¹¹⁾。一方、第 2 癌が進行癌

で発見された症例は、第 1 癌切除 6 年後および 23 年後に発見されており、肺癌切除症例に対しては長期にわたる経過観察が必要であることを痛感した。

おわりに

1. 再発肺癌再切除後の 5 年生存率は 13.5% と良好とはいえなかったが、原発巣 diploid では長期生存率が認められた。
2. 異時性重複癌の 5 年生存率は 64.2% と良好であり、重複肺癌に対しては積極的再手術の意義を認めた。

文 献

- 1) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M et al: Second surgical intervention for recurrent and second primary bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 26: 73, 1992
- 2) 村上真也, 渡部洋宇, 清水淳三ほか: 肺癌術後の対側肺転移再発および異時性重複癌に対する対側肺手術の意義. *胸部外科* 42: 722, 1989
- 3) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70: 606, 1975
- 4) Saito Y, Sato M, Sagawa M et al: Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 57: 1200, 1994
- 5) Smith RA, Nigam BK, Thompson JM: Second primary lung carcinoma. *Thorax* 31: 507, 1976
- 6) Jensik RJ, Faber LP, Kittle F et al: Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 658, 1981
- 7) 土屋了介, 宮沢直人, 成毛韶夫ほか: 再発肺癌の治療一切除の適応と成績一. *肺癌* 25: 341, 1985
- 8) 土屋了介: 再発肺癌の手術適応と予後. *臨外* 42: 41, 1987
- 9) 林 義信: 原発性非小細胞癌切除例における核 DNA 量に関する基礎的ならびに臨床的研究. *十全医会誌* 100: 47, 1991
- 10) 林 義信, 渡部洋宇: 核 DNA 量からみた肺癌の特徴. *KARKINOS* 6: 913, 1993
- 11) Watanabe Y, Kobayashi H, Murakami S et al: Bilateral sleeve lobectomy for metachronous multiple primary lung cancer. *Jpn J Surg* 16: 56, 1986

SUMMARY

Reoperation for Recurrent and Second Primary Lung Cancer

Shinya Murakami et al., Department of Surgery, Kanazawa University, School of Medicine, Kanazawa, Japan

Thirty patients have undergone multiple resections for non-small cell lung cancer from 1973 to July 1994, constituting 2.6% of 1,153 who had undergone pulmonary resection for such tumor. In

the 22 patients for recurrent cancer, 15 resections of the ipsilateral lung and 9 of the contralateral lung were performed with no operative death. The survival rate following second resection in 22 patients was 33.8% at 3 years and 13.5% at 5 years. Survival rate was poor in patients with DNA aneuploid primary tumor and there was not a patients of 5 years survival. Three out of the 5 patients which had a diploid pattern in the primary tumor, showed an aneuploid pattern in the recurrent tumor. Long survival patients were founded only in the patients which had a diploid primary tumor. In the 8 patients for second primary lung cancer, 4 resections of the ipsilateral lung and 4 of the contralateral lung were performed, including two bronchoplastic surgery for early hilar squamous cell carcinoma. The survival rate following second resection in 8 patients was 64.2% at 5 years with good result. We concluded that an aggressive surgical approach is safe and warranted in patients with second primary lung cancer.

KEY WORDS : recurrent lung cancer/second primary lung cancer/re-operation of lung/DNA ploidy pattern

お知らせ

第 28 回公募研究応募要項

財団法人日本心臓血圧研究振興会
理事長 吉岡 博 光

下記要項により当財団基礎研究施設を使用する平成 7 年度の研究課題を公募いたします。

研究テーマ 循環器に関する実験研究

対象研究者 すでにある程度研究業績があること。所属長の推薦状があること（申込みの時必ず添付のこと）。

研究期間 1995 年 5 月～1996 年 3 月
（研究成果発表の結果、審査により次年度の継続も可能）

採択方法 採択の有無は 1995 年 4 月末日までにご連絡いたします。

当会の設備、内容概要（略）

応募手続 当会所定の応募用紙に記載の上、必ず期限内に書留便でお送りください。

受付締切 1995 年 2 月 1 日（水）

用紙請求および提出先 ☎ 162 東京都新宿区河田町 8 番 1 号
財団法人日本心臓血圧研究振興会
電話 03-3353-8111 内線 24218