

p-III A-N2 期肺癌の手術成績：腫瘍径，リンパ節転移の拡がりとの相関を中心に

著者	渡辺 洋宇，小田 誠，太田 安彦，渡辺 俊一，呉 哲彦，野崎 善成，亀水 忠，野沢 寛，田村 昌也
著者別表示	Watanabe Yoh, Oda Makoto, Ohta Yasuhiko, Watanabe Shun-ichi, Go Tetushiko, Nozaki Y., Kamesui Tadashi, Nozawa Hiroshi
雑誌名	胸部外科 = 日本心臓血管外科学会雑誌
巻	52
号	11
ページ	895-900
発行年	1999-10
URL	http://doi.org/10.24517/00051012



p-III A-N 2 期肺癌の手術成績

—腫瘍径，リンパ節転移の拡がりとの相関を中心に—

渡辺 洋宇 小田 誠 太田 安彦 渡辺 俊一
 呉 哲彦 野崎 善成 亀水 忠 野沢 寛
 田村 昌也*

はじめに

Cahan (1960)¹⁾が原発巣が存在する肺葉切除と領域リンパ節を郭清する術式を radical lobectomy 根治的肺葉切除と命名し、以後、肺癌に対する標準術式となった。根治的肺葉切除が標準術式であることは現在でもかわりないが、リンパ節の郭清範囲は Cahan の領域リンパ節郭清ではなく、到達しうるリンパ節をすべて郭清する系統的郭清が多く施設で行われてきた。われわれも郭清範囲に変化はあったが、系統的リンパ節郭清を標準術式としてきた。

国際肺癌学会 (IASLC) は、画像診断法が確立されたのは 1980 年以後であることから、それ以前の症例のデータを用いないことを推奨している²⁾。このため、本稿では当院に CT が導入され N 病期の診断法として確立し、かつ現在われわれが行っている広範囲・系統的リンパ節郭清術式を行うようになった 1981 年以後の症例について検討した。手術成績、その背景因子の解析から、N 2 肺癌の手術適応について考察する。

I. 対象および方法

われわれは、治癒可能な非小細胞癌に対しては術前診断が N 0, N 1 であっても、すべて系統的郭清を標準術式として行ってきた。過去 25 年間にリンパ節郭清をより完全に行うため、種々の郭清法の改良を重ねてきた³⁻⁸⁾。すなわち、1980 年まではリンパ節の郭清範囲はそれ以後より小範囲であった。しかし、1981 年以後は、現在施行している拡大系統郭清を行うようになった。すなわち、右側肺癌に対しては、対側肺門、対側縦隔リンパ節を含め、右側胸腔内から到達しうるすべてのリンパ節を郭清した。左側肺癌に対しては、全例にボタロー管の切離と大動脈の脱転を行った。これに加えて 1986 年の症例からは、術前 N 2 と診断された場合、あるいは術中に縦隔リンパ節転移が発見された場合は、左胸腔内からの郭清に加えて胸骨縦切開による上縦隔リンパ節郭清を併用し、より完全な縦隔リンパ節郭清をめざした。また術前に N 2 と病期診断された症例でも 1 レベルの縦隔リンパ節に転移が留まっている場合は、手術を行う方針をとった。

これら N 2 例の術後には CDDP+VDS の化学療法を併用した^{9,10)}。

術後には切除肺および郭清リンパ節を病理学的に検索し、原発巣の腫瘍径、術後病期、切除根治度、リンパ節転移の拡がりなどの背景因子との相関を検索した。また、潜在性の微小リンパ節転移の有無の検索には、治癒切除が行われ術後病理病

キーワード：肺癌手術，リンパ節転移，III A-N 2 期肺癌，系統的郭清

* Y. Watanabe (教授), M. Oda (講師), Y. Ohta (助手), S. Watanabe (助手), T. Go (助手), Z. Nozaki, T. Kamesui, H. Nozawa, M. Tamura: 金沢大学第一外科。

表 1. 非小細胞癌切除例における腫瘍径別にみたリンパ節転移頻度

腫瘍径(mm)	N 0	N 1	N 2	N 3	計
0~10	42 (89.4)	3 (6.4)	2 (4.3)	0	47 (100)
11~20	196 (76.9)	21 (8.2)	29 (11.4)	9 (3.5)	255 (100)
21~30	213 (64.9)	23 (10.1)	71 (21.6)	11 (3.4)	328 (100)
31~50	208 (51.5)	58 (14.4)	124 (30.7)	14 (3.5)	404 (100)
50~	108 (48.9)	27 (12.2)	69 (31.2)	17 (7.7)	221 (100)
	767 (61.6)	42 (11.3)	295 (23.5)	51 (4.1)	1,255 (100)

() : %

期 I 期(pN 0)と診断された症例のリンパ節をcytokeratin 18(CK 18)および AE 1/AE 3 による免疫組織化学的染色を行い検索した^{11,12)}。

II. 結 果

1981~1998年6月までの肺癌切除例で系統的リンパ節郭清が行われ、かつ腫瘍径とリンパ節転移の相関を明らかにしえた症例は1,255例である。それらのリンパ節転移の頻度を表1に示したが、原発巣の腫瘍径が増大するにつれて、N 2例の頻度は増大する。腫瘍径が10 mm以下ではN 2例は4.3%であるが、11~20 mmでは11.4%となり、21~30 mmでは21.6%、31 mmを超えると30%以上がN 2であった。

上記症例のうち、術前化学療法を施行したのち切除した症例を除外し、手術を第一治療とし術後病理にてⅢA-N 2 (T 1-3N2M0) 期と診断された症例は218例であった。その切除根治度は相対的治癒切除例が152例(69.7%)、相対的または絶対的切除例が66例(30.3%)であった。手術死は2例(0.9%)であり、相対的治癒切除例および非治癒切除例が各1例であった。

相対的治癒切除が行われた152例のN 2例の腫瘍径別にみたリンパ節の拡がりを表2に示した。腫瘍径が20 mm以下ではその65.2%が1レベル転移に留まるが、しかし21.7%が2レベル転移、13.0%が3レベル以上の転移を有した。

表 2. 相対的治癒切除例における腫瘍径にみたリンパ節転移の拡がり

腫瘍径(mm)	N 2 転移の拡がり			計
	1レベル	2レベル	3レベル以上	
≤20	15 (65.2)	5 (21.7)	3 (13.0)	23 (100)
21~30	17 (54.8)	6 (19.4)	8 (25.8)	31 (100)
31~50	33 (52.4)	22 (34.9)	8 (12.7)	63 (100)
50≤	19 (54.2)	8 (22.9)	8 (22.9)	35 (100)
	84 (55.3)	41 (27.0)	27 (17.8)	152 (100)

() : %

腫瘍径が21 mm以上では約45%が多レベルの転移を有した。

pN 2全例(n=218)の5年生存率は22.6%であり、うち相対的治癒切除例(152例)では30.0%、非治癒切除例(n=66)では5%であり、両群間には有意差(p<0.01)がみられた。

相対的治癒切除例について臨床的背景因子別の3年および5年生存率を表3に比較した。術前N 0-1と診断され術後N 2と診断された症例の予後は、術前術後ともN 2であった症例の予後より有意(p<0.01)に良好であった。術後病期T 1-2N2M0の予後は、T3N2M0より有意(p<0.05)に良好であった。しかし、1レベル転移例と多レベル転移例とのあいだには有意差はなかった。さらに気管分岐部リンパ節(#7)への転移の有無を、1レベル転移と多レベル転移で比較しても有意差はなかった。腫瘍径別に予後を比較すると、腫瘍径20 mm以下の5年生存率が48.1%であったが、51 mm以上では16.7%であり、他の腫瘍径より有意に不良であった。

ⅢA-N 2期切除の218例中、3年以上の長期生存例は57例(5年以上:23例, 3年以上:34例)であった。それらの背景因子を図1に示した。組織型別では腺癌が74%と大半を占め、扁平上皮癌は21%であった。腫瘍径別では20 mm以下が15%であり、30 mm以下全体では49%とほぼ半数を占めた。しかし31~50 mmが39%と

表 3. N2 相対的治癒切除例における臨床病理学的背景因子と生存率との相関

臨床背景因子	生存率(%)		統計的有意差
	3 生率	5 生率	
cN 0-1 → pN 2 (n=68)	52.7	36.2	p<0.01
cN 2 → pN 2 (n=84)	34.6	27.5	
T1-2N2M0 (n=133)	43.6	33.9	p<0.05
T3N2M0 (n=19)	27.4	9.1	
1 レベル (n=82)	50.2	37.0	N.S.
多レベル (n=70)	30.4	23.7	
#7 以外の 1 レベル (n=68)	53.1	39.4	N.S.
#7 のみ 1 レベル (n=14)	41.3	30.8	
#7 を含む多レベル (n=50)	26.0	17.3	N.S.
#7 以外の多レベル (n=20)	32.2	26.0	
腫瘍径 ≤ 20 mm (n=23)	65.9	48.1	p<0.01
腫瘍径 21~30 mm (n=31)	45.1	27.7	
腫瘍径 31~50 mm (n=63)	41.0	31.2	
腫瘍径 51 ≤ mm (n=35)	25.0	16.7	

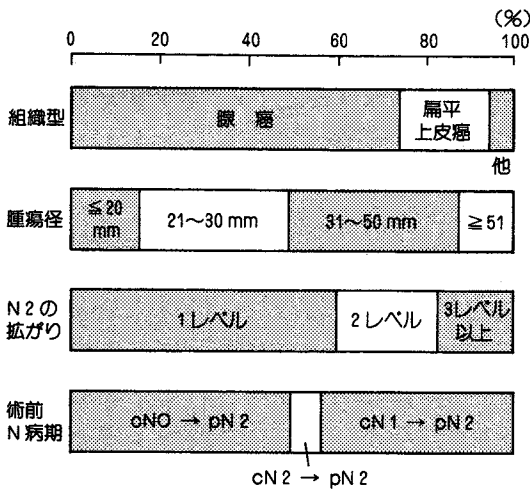


図 1. 長期生存例の臨床的背景因子

もっとも多く、51 mm 以上も 13% を占めた。縦隔リンパ節転移の拡がりで見ると、1 レベル転移が 60% と大半を占めたが、2 レベル転移も 23%、さらに 3 レベル以上の転移を有した例も 18% にみられた。術前 N 病期で見ると、術前 N 0 と診断され、術後病期 N 2 と判明した症例は 47% と約半数を占めたが、術前から N 2 と診断されていたものも 46% に存在した。

1988~1991 年のあいだに治癒切除され、H-E

表 4. 術後病期 I 期例における潜在性微小リンパ節転移巣の存在頻度

腫瘍径 (mm)	なし	肺門リンパ節	縦隔リンパ節	計
0~10	6 (85.7)	0	1 (14.3)	7 (100)
11~20	33 (76.7)	2 (4.7)	8 (18.6)	43 (100)
21~30	31 (70.5)	3 (6.8)	10 (22.7)	44 (100)
31~50	20 (80.0)	0	5 (22.0)	25 (100)
51~	6 (46.2)	2 (15.4)	5 (38.5)	13 (100)
	96 (72.7)	7 (5.3)	29 (22.0)	132 (100)

(): %

染色の光顕レベルでの病理組織検査で I 期と診断された 132 例のリンパ節 (パラフィン包埋された 2,038 個のリンパ節) を、免疫組織化学的染色で再検討した。潜在性微小リンパ節転移は検索した 2,038 個中、106 個 (5.2%) のリンパ節に、132 症例中、36 例 (27.3%) に認められた。腫瘍径と潜在性微小リンパ節転移巣の関係を表 4 に示した。腫瘍径が増大するにつれて微小縦隔リンパ節転移の頻度は増加し、腫瘍径 31 mm 以上では、

31.6% (12/38) となった。

これら微小縦隔リンパ節転移を病期分類に算入すると、ⅢA-N2期に stage-up することになり、その5年生存率は55.6%であり、陰性群(そのままⅠ期に留まる群)のそれは77.7%と有意($p < 0.01$)に良好であった。

III. 考 察

われわれは治癒可能と判断した場合は、Ⅰ期例でも肺葉切除とリンパ節郭清を標準的手術として施行してきた。その理由は、1) 術前診断がT1N0M0であってもかなりの頻度でpN2例が存在する、2) 術前のN因子診断の正診率は決して高くない、3) 術中の肉眼所見でリンパ節転移の有無を判定する方法が現存しない、4) pN2例の40%は術前検査にて看過され、術後病理にて初めて明らかにされる、などである。

表1にみるごとく、腫瘍径20mm以下の小型肺癌でも18.2% (55/302) にN1, N2例が存在する。CTを用いたN因子の術前病期診断率の正診率は50~60%に過ぎない。さらにリンパ節郭清後の病理検査にて初めてN2と診断される症例がかなりの頻度で存在する。すなわち術前、術中に看過される潜在性のリンパ節転移が存在する現状では、病期診断的郭清が必要である。しかし、多くの症例の集積によって、原発巣の存在部位、腫瘍径、組織型などと、リンパ節転移の相関が明らかにされてきており、リンパ節郭清を省略できる群や縮小肺切除に留めうる群が次第に明らかになりつつあり、将来は症例に応じた術式の変更も考えている¹³⁾。

系統的郭清を定型手術としてきたわれわれの今回の成績でみると、相対的治癒切除例の5生率は30%、非治癒切除で5%、全体で22.6%であった。これまでのN2肺癌の手術成績を文献報告でみると、郭清範囲も千差万別であり、また治癒切除の定義も国際的な統一がない。したがって、各施設からの報告を同列に比較することができないが、われわれが集計したN2治癒例での5年生存率は10~30%であった⁹⁾。この論文で引用した12の英文文献の症例数および生存率から平均5年生存率を算出すると20.5%となる。この

表 5. N2肺癌の手術成績を左右する因子

予後良好因子	予後不良因子
相対的治癒切除	非治癒切除
術前病期 N0-1	術前病期 N2
T1-2N2M0	T3-4N2M0
1レベル転移	多レベル転移*
#7を含まない1レベル転移	#7を含む1レベル転移*
#7を含まない多レベル転移	#7を含む多レベル転移*
腫瘍径 20 mm 以下	腫瘍径 50 mm 以上
リンパ節被膜内転移	リンパ節被膜外進展

*: 今回の解析では有意差は認めなかった。

成績が、今後のN2肺癌の治療成績を論ずる場合の標準的成績と考えられる。

われわれのN2肺癌の手術成績からみると、手術予後を左右する背景因子として、表5のようなものがあげられる。切除根治度、術前N, T因子、転移レベル数、#7リンパ節の有無、腫瘍径、リンパ節被膜外進展の有無などが予後因子としてあげられる。このうち転移レベル数、#7転移の有無は今回の解析では生存率の差はあったが、有意差とはならなかった。

術後長期生存例(図1)で組織学的には腺癌が占める比率が多いのは、最近の肺野型小型進行肺癌の増加によるものである。腫瘍径別では30mm以上の症例も約半数みられ、また多レベル転移例もかなりの頻度を占めていることは、広範囲郭清の意義が認められるといえる。またcN2=pN2例もかなりの頻度に認められるが、われわれが手術適応としたのは主として1レベル転移であり、術前多レベル転移例は直接手術する症例は少なかった。

進行したN2例(いわゆる bulky N2)の成績がきわめて不良であることから、術前診断にて bulky N2と診断された場合は、術前化学療法 induction therapy (IT)を行うことが定着しつつある。国際肺癌学会のITに関する consensus report¹⁴⁾によると、minimal N2例〔下縦隔1レベル転移(ただし#7リンパ節転移を除く)〕のみは直接手術を行うべきであるが、non-minimal N2例ではITを行い、奏効例に対して手術を考慮すべきとしている。

われわれの現在のN2例に対する治療方針は

以下のものである。CTでN2と診断された症例のうち1レベルの転移（上縦隔リンパ節転移であっても）では直接手術を行う。CTで多レベルのbulky N2例と診断された例では、縦隔鏡を施行して確定診断するとともに、摘出リンパ節による抗癌剤感受性試験を行う。まずMVP療法あるいはEP療法+放射線療法によるITをまず開始し、感受性試験の結果によっては第2あるいは第3コースのメニューを変更して施行しIT奏効例に対しては手術を行う方針をとっている。

表4にみるごとく、免疫組織化学的方法で明らかにされたI期肺癌における潜在性のN2例の存在は、将来は病期分類 stagingにとり入れられるべきである。また、微小リンパ節転移陽性例の予後が不良であることから、この群に対する術後化学療法併用効果が期待できる。

おわりに

1981~1998年6月までに系統的リンパ節郭清を行い、術後病理病期がⅢA-N2であったものは218例であった。これらの手術成績を左右する因子として、腫瘍径、リンパ節転移の拡がり、などについて検討した。同時に光顕では検出されない潜在性の微小N2例の検索結果についても述べた。

文献

- 1) Cahan WG: Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* **39**: 555, 1960
- 2) Ginsberg R, Cox J, Green M et al: Consensus report: staging classification Committee. *Lung Cancer* **17**(Suppl 1): S 11, 1997
- 3) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M et al: Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell lung cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* **51**: 253, 1991

- 4) Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M et al: Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. *Chest* **97**: 1059, 1990
- 5) Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J et al: Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest* **100**: 422, 1991
- 6) Watanabe Y, Ichihashi T, Iwa T: Median sternotomy as an approach for pulmonary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* **36**: 227, 1988
- 7) Watanabe Y, Shimizu J, Oda M et al: Improved survival in left N2 lung cancer by modification of operative procedure. *Thorac Cardiovasc Surg* **39**: 89, 1991
- 8) Watanabe Y: Review: results of surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **2**: 85, 1996
- 9) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **106**: 703, 1993
- 10) 渡辺洋宇, 村上真也, 小田 誠: 肺癌の化学療法, 外科治療 **79**: 55, 1998
- 11) Watanabe Y, Nozawa H, Kamesui T et al: Frequency of lymph node occult micrometastasis or bone-marrow micrometastasis verified in stage I NSCLC surgical patients. *Proceedings of the 2nd International Congress of Thorax Surgery, Editrice Compositori* 1998 p 55, 1998
- 12) 渡辺洋宇, 野沢 寛, 亀水 忠: 肺癌微小転移巣の検出とその意義. *日医新報* **3900**: 43, 1999
- 13) Oda M, Watanabe Y, Shimizu J et al: Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* **22**: 23, 1998
- 14) Klustersky J, Burkes R, Choi N et al: Induction therapy for NSCLC: a consensus report. *Lung Cancer* **7**: 15, 1991

SUMMARY

Surgical Results on N2 Lung Cancer with Special Reference to Correlation between Tumor Size and Extension of Lymph Node Metastases

Yoh Watanabe et al., Department of Surgery (I), Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan

Systematic lymph node dissection was performed for every patients undergoing surgical intervention. Since 1981, there were 218 stage IIIA-N2 patients who underwent resection with two operative mortality. The five-year survival rate of whole cases was 22.6%, and that of 152 completely resected cases was 30.0%. Favorable factors on long-term survival of pN2 patients were cN0, T1-2 N2M0, single mediastinal node involvement, and tumor less than 20 mm or less.

The five-year survival rates of stage IIIA-N 2 patients with tumor diameter of ≤ 20 mm, 21~30 mm, 31~50 mm, and ≥ 51 mm were 48.1%, 27.7%, 31.2%, and 16.7%, respectively. When micrometastases to lymph node in the p-stage I patients (diagnosed by H-E staining) were examined by immunohistochemical staining, 36 patients (27%) out of 132 verified micrometastases in the lymph nodes.

KEY WORDS : lung cancer surgery/lymph node metastasis/stage IIIA-N 2/systematic nodal dissection

お知らせ

第 19 回日本胸腺研究会

日 時 : 2000 年 2 月 5 日 (土) 9 : 30 ~ 17 : 00

会 場 : 福岡大学 60 周年記念館ヘリオスプラザ ヘリオスホール
福岡市城南区七隈 8-19-1
TEL 092-871-6631 (内線 2641)

会 長 : 白日高歩

プログラム

- 1) 一般口演 (公募)
- 2) 特別講演 (1 題予定)

申し込み方法 : 演題名, 演者名 (全員), 施設名, 抄録 (400 字以内) の順に
B5 版の用紙にプリントしたもの (手書き原稿不可) を事務局
宛お送り下さい。

締 切 : 1999 年 11 月 20 日 (土)

演題送先 : ☎ 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

福岡大学外科二 第 19 回日本胸腺研究会事務局 担当 川原克信
TEL 092-801-1011 FAX 092-861-8271