

## 財団法人 日中医学協会

2011 年度共同研究等助成金報告書—調査・共同研究—

2012 年 3 月 14 日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名： 浅村尚生



所属機関名：独立行政法人国立がん研究センター中央病院

所属部署名：呼吸器腫瘍科呼吸器外科 職名：科長

所 在 地：東京都中央区築地 5-1-1

電 話：03-3542-2511

内線：7005/2254

1. 助成金額： 900,000 円

### 2. 研究テーマ

小型肺癌に対する根治術としての縮小手術の評価～日中間における小型肺癌に対する縮小手術の標準化に向けての検証

### 3. 研究組織：

日本側研究者氏名：浅村尚生

職名：科長

所属機関名：独立行政法人国立がん研究センター中央病院

部署名：呼吸器腫瘍科  
呼吸器外科

中国側研究者氏名：方 文寿

職名：主任医師

所属機関名：上海胸科医院

部署名：胸外科

### 4. 当該研究における発表論文等

現在、論文化に向けて考察中である。

## 5. 成果の概要

日中両国間での肺癌に対する縮小手術の現状の把握をすることにより、今後の小型肺癌に対する根治的縮小手術の確立に向けた探索的検証を行っていききたい。

小型肺癌に対する縮小手術を適応する試みは、手術の低侵襲化を図る上でも重要な課題であり、これは日本のみならず中国においても同様に、両国間で共同して研究する意義は大きいと考えられ、引き続き討議していく予定である。

## 6. 本研究における中国人共同研究者の役割及び業績

共同研究者である方文寿医師および魏慎海医師は所属する病院で行われた肺癌手術症例のうち本研究の対象症例の抽出とその臨床病理学的事項の登録を行った。

昨年11月には、日本（大阪）において合同カンファレンスを行い、肺癌に対する縮小手術の現状と展望について討議した。

## 日中間における小型肺癌に対する縮小手術の実態調査

|         |                     |
|---------|---------------------|
| 研究者氏名   | 浅村尚生                |
| 日本研究機関  | 国立がん研究センター中央病院呼吸器外科 |
| 共同研究代表者 | 方文涛                 |
| 中国所属機関  | 上海胸科医院胸外科           |

### 要 旨

近年、小型肺癌に遭遇する機会が増加するとともに、小型肺癌に対する根治的な縮小手術（区域切除／楔状切除）への取り組みにも関心が高まっている。日中両国間で縮小手術の妥当性を検証するために、両国間における小型肺癌に対する縮小手術の現状につき調査した。2000年1月から2009年12月までの間に、原発性肺癌に対して縮小手術がなされた症例を対象とした。国立がん研究センター中央病院呼吸器外科は415例（同期間中の肺癌に対する全切除例の9.8%）、上海胸科医院胸外科は68例（同期間中の肺癌全切除例の2.3%）、および清华大学第一附属医院胸外科は26例であった。本症例につき予後を臨床病理学的事項につき検討した。縮小手術は適応面から根治的適応と妥協的適応とに分類した。

国立がん研究センター中央病院症例415例に関して、平均年齢は64.7歳。発見動機は検診発見が369例（88.9%）と最も多かった。根治的適応として縮小手術がなされた症例は206例（49.6%）であった。平均腫瘍径は1.7cm。病理組織型は腺癌が350例（84.3%）と最も多かった。再発は41例（9.9%）に認められ、そのうち肺切離断端部の局所再発は7例（1.7%）に認められた。全体の5年生存率は68.2%。適応別での生存率は、縮小手術の根治的適応206例の5年生存率が98.9%、妥協的適応209例の5年生存率が73.8%であった（ $p = 0.000$ ）。腫瘍径2cm以下の332症例（80%）の5年生存率は84.9%であった。

上海胸科医院胸外科症例68例に関して、平均年齢は69.5歳。発見動機は検診発見が41例（60.3%）であった。縮小手術の根治的適応症例が14例（20.6%）であった。平均腫瘍径は2.5cmであった。病理組織型は腺癌が43例（63.2%）で最も多かった。再発例は23例（33.8%）で、そのうち局所肺切離断端部の再発は6例（8.8%）であった。全体の5年生存率は54.6%。適応別での生存率は、根治的適応の14例の5年生存率が74.1%、妥協的適応の54例の5年生存率が51.1%であった（ $p = 0.565$ ）。

清华大学第一附属医院胸外科症例26例に関して、平均年齢は63.1歳。縮小手術はすべて妥協的適応でなされていた。平均腫瘍径は3.3cmであった。病理組織型は腺癌が21例（80.8%）で最も多かった。

小型肺癌に対する縮小手術の割合は当院に比べ、中国2施設では低かった。また、当院での症例の約9割は無症状で発見される検診発見症例であったが、上海胸科医院胸外科症例において検診発見症例は約6割にすぎなかった。今後も小型肺癌に対する根治的縮小手術への期待は高まるものと予測され、両国間で共同して検討していく意義は大きいと考えら、小型肺癌に対する縮小手術の標準化に向けた探索的な検証を継続していきたい。

**Key Words** 肺癌，縮小手術，

### 緒 言

近年の画像診断の進歩とCT検診の普及等により、小型肺癌が発見される機会が増加しており、これらの病変に対する縮小手術（区域切除・楔状切除）への期待が高まっている。肺癌に対する外科治療の標準術式は肺葉以上の肺実質の切除であるが、これらの小型病変に対して、より低侵襲な術式、すなわち、区域切除術や楔状

切除術といった縮小手術を選択することへの妥当性が検討されるようになってきた。本研究では、日中間における小型肺癌に対する縮小手術への取り組みの現状を把握し、今後、両国間において小型肺癌に対する縮小手術の妥当性を検討するための前向きな探索的検証が可能かどうか考察する。

## 対象と方法

2000年1月1日から2009年12月31日までの間に、国立がん研究センター中央病院呼吸器外科にて原発性肺癌に対して縮小手術が施行された415例を対象とした。これは同期間中に行われた原発性肺癌に対する手術4255例の9.8%に相当した。同時に、共同研究施設である中国の上海胸科医院胸外科（共同研究者：方文涛医師）および清华大学第一附属医院胸外科（共同研究者：魏慎海医師）において、同期間中になされた、原発性肺癌に対する縮小手術症例、68例（同期間中の肺癌全切除例の2.3%）26例（同期間中に切除された原発性肺癌1356例中の1.9%）を対象とした。対象となるこれらの症例に対して診療録より、以下の項目について臨床病理学的に調査した。性別、年齢、喫煙歴、発見動機、縮小手術を行った理由、腫瘍マーカー、最大腫瘍径、TNM分類-ステージ、手術術式（区域切除か楔状切除か）、術後合併症、病理組織型、再発、および予後であった。腫瘍径、T因子、リンパ節転移に関しては、UICC-TNM Ver. 7 (2009年)に基づいて病期分類した。縮小手術は適応面から根治的適応と妥協的適応とに分類した。根治的適応は肺葉切除が可能な症例にあえて縮小手術を行うものである。術前もしくは術中に早期肺癌が予測される症例（高分解能CTにてすりガラス濃度；GGO成分が多い症例）に良い適応となる。妥協的縮小手術は肺葉切除が身体機能的に困難と予測される症例（心肺機能障害などを伴う症例）にやむを得ず行うものである。病理組織診断はWHO分類第3版(1999年)に基づいた。生存期間は、手術年月日より最終フォローアップ日までと定義した。生存曲線はKaplan-Meier法にて推定し、生存の差はlog-rank法によって検定した。統計学的な差はp値0.05未満をもって有意とした。

## 結 果

国立がん研究センター中央病院症例415例に関して、性別は女性205例(49.4%)、男性201例(50.6%)、年齢は平均64.7歳(33~89歳)であった。発見動機は無症状にて検診等で発見された症例が369例(88.9%)と最も多かった。根治的適応として縮小手術がなされた症例は206例(49.6%)であった。手術術式は区域切除207例(49.9%)、楔状切除208例(50.1%)であった。術後合併症は41例(9.9%)に認められ、肺瘻の遷延（術後7日以上）が18例と最も多かった。腫瘍径は平均1.7cm(0.4~5.5cm)であった。病理組織型は腺癌が350例(84.3%)と最も多く、次いで、扁平上皮癌50例(12.1%)、大細胞癌（大細胞神経内分泌癌を含む）10例(2.4%)、その他5例(1.2%)であった。病理病期は0期/IA期/IB期/IIA期/IIB期/IIIA期/IIIB期の順に、1例(0.2%) / 375例(90.4%) / 26例(6.3%) / 4例(1.0%) / 5例(1.2%) / 3例(0.7%) / 1例(0.2%)であった。再発は41例(9.9%)に認められ、そのうち肺切離断端部の局所再発は7例(1.7%)に認められた。全体の5年生存率は68.2%であった。適応別での生存率は、根治的適応で手術がなされた206例の5年生存率が98.9%、妥協的適応で手術がなされた209例の5年生存率が73.8%であった(p=0.000)。腫瘍径2cm以下の332症例(80%)の5年生存率は84.9%であった。

上海胸科医院胸外科症例68例に関しては、性別は女性20例(29.4%)、男性48例(70.6%)、年齢は平均69.5歳(46~81歳)であった。発見動機は検診発見が41例(60.3%)であった。根治的適応として縮小手術がなされた症例が14例(20.6%)であった。手術術式は区域切除26例(38.2%)、楔状切除42例(62.8%)であった。術後合併症は4例(5.9%)に認められた。腫瘍径は平均2.5cm(0.8~4.5cm)であった。病理組織型は腺癌が43例(63.2%)で最も多く、次いで、扁平上皮癌15例(22.0%)、腺扁平上皮癌6例(8.8%)、大細胞癌1例(1.5%)、その他3例(4.5%)であった。病理病期はIA期/IB期/IIA期/IIB期/IIIA期の順に、19例(27.9%) / 43例(63.2%) / 0例(0%) / 4例(5.9%) / 2例(3.0%)であった。再発例は23例(33.8%)で、そのうち局所肺切離断端部の再発は6例(8.8%)であった。全体の5年生存率は54.6%であった。適応別での生存率は、根治的適応で手術がなされた14例の5年生存率が74.1%、妥協的適応で手術がなされた54例

の5年生存率が51.1%であった ( $p = 0.565$ )。

清华大学第一附属医院胸外科症例26例に関しては、性別は女性10例(38.5%)、男性16例(61.5%)で、年齢は平均63.1歳(33~82歳)であった。根治的適応として縮小手術がなされた症例はなかった。手術術式は全例楔状切除であった。腫瘍径は平均3.3 cm (1.2~4.5 cm)であった。病理組織型は腺癌が21例(80.8%)で最も多く、次いで、扁平上皮癌3例(11.5%)、大細胞癌2例(7.7%)であった。病理病期はIA期/IB期/IV期の順に、4例(15.4%) / 10例(38.5%) / 12例(46.1%)であった。

## 考 察

CT画像診断の発展及び検診の普及などにより、小型の肺癌が発見される機会が増え、また、高分解能CTの出現により、病変の質的診断能も向上し、より早期な肺癌が指摘可能になってきた。それに伴い、肺癌に対する外科治療として積極的(根治的)に縮小手術を適応する試みがなされた。1990年代には根治的な適応での縮小手術に関する第II相臨床試験が開始され、術後肺機能の温存および肺葉切除と同等な予後成績が報告された。

今回、日中両国間で小型肺癌に対する縮小手術の現状を把握するために、本研究を行った。中国においては当院に比し、肺癌に対する縮小手術の占める割合は小さく、縮小手術は妥協的適応としてなされている傾向があった。根治的適応として縮小手術を行った症例は、当院では206例(49.6%)であったのに対し、上海胸科医院胸外科においては14例(20.6%)、清华大学第一附属医院胸外科においては、全症例で妥協的適応として縮小手術が行われていた。腫瘍径に関して、当院での手術症例では中国2施設の症例に比して、有意に小さかった。発見動機においても当院の症例では約9割が無症状検診発見であったのに対し、上海胸科医院胸外科の症例では検診発見例は約6割にすぎなかった。両国間における検診システムの相違が関与している可能性がある。今後、さらに両国間における縮小手術への取り組みにつき討議し、小型肺癌に対する縮小手術の妥当性を検証するための前向きな探索的検証の可能性につき継続的に検討していく。

肺癌に対する縮小手術の適応においては、腫瘍径に関する条件付けや病変部の画像所見の質的診断に関する条件付けによりその適応が検討されてきた。瘍径に関しては、腫瘍径2 cm以下の肺癌と2~3 cmの肺癌との間では、生存率において統計学的有意差があることがこれまでに報告されてきた。肺癌切除後の予後は腫瘍径と相関関係にあり、腫瘍径2 cm以下の小型肺癌に対する根治的縮小手術(区域切除)の試みがなされるようになった。これまでに肺野末梢の腫瘍径2 cm以下の肺癌に対する縮小手術(区域切除術)の第II相試験の結果が報告され、縮小手術と肺葉切除術との間で同等の予後が期待されることが示されてきた(5年生存率82~92%)。現在、あらためて縮小手術の意義に関して再評価するための臨床試験が世界的に始まっている。CALGBでは径2 cm以下の臨床病期I期肺癌に対する第III相試験(肺葉切除 vs 区域切除)が、日本でもJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)で同様の臨床試験(JCOG0802)が行われている。

肺癌画像所見の質的診断に関しては、高分解能CT所見における、いわゆる“すりガラス濃度(GGO)”所見が、肺癌の肺胞上皮置換性の発育(非浸潤癌)に相当する病理所見と関連があることがわかり、腫瘍に占めるGGO成分の比率が、リンパ節転移など生物学的腫瘍悪性度と相関することがこれまでに報告されてきた。すなわち、癌の浸潤に伴う線維化を反映した充実性部分とGGO部分との比率から病理学的な浸潤度を予測する試みである。腫瘍径に占めるGGO成分の比率が5割以上あるものではその切除後の良好な予後が報告されてきた。これらの報告は後方視的に行われているものであり、その普遍性・再現性を確認するため、JCOGでは術前の高分解能CT所見に基づく肺腺癌の質的診断を行い、縮小手術の適応となる病理学的非浸潤性肺腺癌を術前に同定できるかどうか検討する妥当性研究が多施設で行われた。病理学的非浸潤癌の予測に、腫瘍径に占める充実性部分を25%以下という画像診断基準を設けたところ極めて高い特異度(病理学的非浸潤癌のうち術前高分解能CTにより正しく非浸潤癌と診断される患者の割合)が得られることが判明した。

小型肺癌に対する縮小手術を適応する試みは、手術の低侵襲化を図る上でも重要な課題であり、これは日本のみならず中国においても同様に、両国間で共同して研究する意義は大きいと考えられ、引き続き検証をしていきたい。

## 参考文献

- 1) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2005 年版). 日本肺癌学会. 2005 金原出版.
- 2) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;60:615-623.
- 3) Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. J Thorac Surg 1997;114:347-353.
- 4) Yoshioka K, Tsubota N, Kodama K, et al. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. Ann Thorac Surg 2002;73:1055-1059.
- 5) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:924-928.
- 6) Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study. Prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol 2008;3:46-52.
- 7) Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, et al. A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: a favorable prognosis for ground glass opacity lesions. Ann Thorac Surg 2003;76:1016-1022.
- 8) Altorki NK. Bronchioloalveolar carcinoma and ground glass opacities. Ann Thorac Surg 2005;80:1560-1561.
- 9) Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Objective radiologic analysis of ground-glass opacity aimed at curative limited resection for small peripheral non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1226-1231.
- 10) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H. Committee for Scientific Affairs. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. Gen Thorac Crdiovasc Surg 2009;57:488-513.
- 11) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). J Thorac Oncol 2011;6:751-756.