大腸癌肺転移症例の手術治療成績

富山県立中央病院外科

藤田 秀人 藪下 和久 吉岡 伊作 井口 雅史
岩田 啓子 鰐坂 秀之 山本 精一 加治 正英
前田 基一 小西 孝司

はじめに：大腸癌肺転移症例の予後因子を明らかにすることを目的に検討を行った。**方法：**当院で経験した肺転移診断 30 症例を対象として臨床病理学因子と治療成績について検討した。対象症例の原発巣切除から肺転移診断までの無病期間の中央値は 24 か月であった。症例には肝転移切除後の 8 例および脳転移切除後の 1 例の計 9 例の肺外転移の既往を持つ症例がふくまれた。**結果：**全症例の 5 年生存率は 34.5% であった。予後に対する単変量解析では、年齢、性、術式、転移、個数、転移部位、腫瘍最大径、組織型、肺所属リンパ節転移の有無、術前の CEA 値、無病期間、肺外転移既往の有無、原発部位、原発病期の各因子中、転移個数、転移部位、肺所属リンパ節転移の 3 因子に有意差を認めた。おのおの 5 年生存率は、転移個数では単発 59.3%/多発 0%、転移部位では片側 51.2%/両側 0%、肺所属リンパ節転移では転移なし 49.1%/あり 20.8% であった。その他の因子は予後と相関が認められなかった。多変量解析では転移個数のみが独立した予後因子として選択された。**考察：**大腸癌肺転移例に対する肺切除は肺外転移の既往があっても良好な予後が期待できる症例があり、有効な治療法であると考えられた。予後因子としては肺転移個数が最も重要である。

緒 言

大腸癌肺転移に対する外科的切除は各施設で積極的に施行され、その 5 年生存率は 24 ~ 50% と良好な成績が報告されており^{1)~10)}、外科的切除が現在考えられる最も有効な治療法であると考えられている。従って、どのような症例に対して肺切除が有効であるかを知ることが、治療成績の向上のために重要である。従来、転移性肺癌に対する手術適応としては 1965 年に Thomford ら¹¹⁾が報告したように、原発巣が制御されており、肺以外に転移がなく、転移巣が片葉肺に限られた症例と考えられてきた。しかし、現在では周術期の管理や外科手術手技の進歩とともに、肺外転移の既往を持つ症例や両葉転移症例にも手術適応は拡大されつつある。今回我々は当院で経験した大腸癌肺転移切除症例を解析し、その予後因子を明らかにすることを目的に検討を加えた。また、肺外転移の既往をもつ肺転移症例や所属リンパ節転移症例の治療成績についても検討し、手術適応や手術術式に考察を加えたので報告する。

対象と方法

1987 年 4 月より 1999 年 6 月までの 12 年間に当院で施行された大腸癌肺転移切除症例 30 例を対象とした (Table 1)。全例に 2001 年 5 月末日までの追跡調査を行った。また、対象症例中に在院死や術死などの手術関連死亡例はなかった。肺切除の手術適応としては Thomford ら¹¹⁾の原則に準じ、原発巣が制御されており、肺以外に制御できない転移巣がない症例とした。肺転移個数については制限せず、術前の胸部 CT 検査により治癒切除可能と評価されれば両葉多発例も切除対象とした。また、原発巣の評価は腹部 CT と、注腸あるいは大腸内視鏡検査により行われた。

これらの症例において、臨床病理学的因子、治療成績について比較検討し、予後規定因子を解析した。因子としては年齢、性、術式、転移個数、転移部位、最大径、組織型、肺所属リンパ節転移の有無、術前 CEA 値、DFI、肺外転移既往の有無、原発部位、原発巣病期について検討した。なお臨床病理学的検索は大腸癌取り扱い規約第 6 版¹²⁾に準じ、無病期間 (Disease-free interval; DFI) は、他部位再発の有無に関わらず原発巣切除日から肺転移発見日までの期間と定義した。統計学的検討では、生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、

< 2001 年 10 月 31 日受理 > 別刷請求先：藤田 秀人
〒930 8550 富山市西長江 2 2 78 富山県立中央病院外科

Table 1 Patients characteristics

Age	38 ~ 79 years(mean 60)
Gender	Male 14, Female 16
Operative procedure	Lobectomy 13 Lobectomy + partial resection 3 Segmental or partial resection 14(including 7 VATS)
Number of tumor	Single 17, Multiple 13(2 ~ 7)
Site of tumor	Unilobe 22, Bilobe 8
Maximal size of tumor	1.0 ~ 7.0 cm(mean 2.8 cm)
Histology	Well-differentiated 5, Moderately-24, Poorly-1
LN metastases	Positive 6, negative 12, unknown 12
Preoperative CEA level	Positive 13, negative 17(cut-off ; 2.5 ng/ml)
Diagnosis	Synchronous 6 Metachronous 24 Pulmonary metastases only 15 Previous resection of hematogenous metastases 9 (8 hepatic metastases, 1 brain metastasis)
Disease-free interval	0 ~ 8.7 years(median 2.0)
Primary site	Colon 20, rectum 10
Primary stage	DukesA 1, B 12, C 11, D 6

VATS, video-assisted thoracoscopic surgery ; LN, lymph node.

log-rank test で比較した．各因子間の比較には， χ^2 検定もしくは Fisher の直接確率法を用い，多変量解析には step-wise 法による Cox の比例ハザードモデルを使用した．以上の統計処理を行い，危険率 5% 未満をもって統計学的に有意差ありとした．

結 果

1. 全症例の予後

肺転移切除後の予後を検討すると，全症例の 5 年生存率は 34.5% であった (Fig. 1).

2. 予後因子の解析

検討項目のうち，転移個数，転移部位と肺所属リンパ節転移の有無に有意差を認め，それぞれ単発症例，片側症例，リンパ節転移陰性症例の予後が良好だった (Table 2). 多変量解析では転移個数のみを変数として選択され，有意な予後因子であった (Table 3).

3. 肺転移個数と予後

転移個数に関し，単発例と多発例に分け生存率を比較すると，単発例の 5 年生存率は 59.3% と良好な結果であったのに対し，多発転移症例では 5 年生存率は認められず，予後不良の結果であった (Fig. 2).

4. 肺所属リンパ節転移と予後

所属リンパ節郭清は 18 例 (60%) に施行され，18 例中 6 例 (33%) に所属リンパ節に転移を認めた．リンパ節転移の有無による生存率の比較では，転移陰性

Fig. 1 Survival curves for all 30 patients who underwent resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

例の 5 年生存率が 49.1% であったのに対し，転移陽性例では 20.8% と有意に予後不良の結果であった (Fig. 3). 転移陽性例における 5 年以上長期生存例は 1 例のみであり，この症例は肺門リンパ節のみに転移個数が 1 個の症例であった．

5. 腫瘍最大径と肺所属リンパ節転移の関連性

所属リンパ節郭清例 18 例において，腫瘍最大径と所属リンパ節転移の関連を検討した．腫瘍最大径を 3cm 未満症例と 3cm 以上症例に分けて比較検討すると，腫瘍径 3cm 未満の単発例 4 症例には転移陽性症例はな

Table 2 Prognostic factors after pulmonary metastases from colorectal cancers in 30 patients by univariate analysis

Prognostic factor	Cases	5-year survival rate(%)	P-value
Age			
< 60	13	35.2	N.S.
≥ 60	17	32.6	
Gender			
Male	14	45.1	N.S.
Female	16	25.1	
Operative procedure			
Partial	17	24.8	N.S.
Lobectomy	13	46.0	
Number of metastases			
Single	17	59.3	$P < 0.01$
Multiple	13	0	
Site of metastases			
Unilobe	22	51.2	$P < 0.05$
Bilobe	8	0	
Maximal size of tumor			
< 3.0 cm	18	33.0	N.S.
≥ 3.0 cm	12	36.4	
Histology			
Well-differentiated	5	50.0	N.S.
Moderately-, Poorly-	25	30.8	
Lymph node metastasis			
Positive	6	20.8	$P < 0.05$
Negative	12	49.1	
Preoperative CEA level			
Positive	13	36.7	N.S.
Negative	17	30.7	
Extra-pulmonary disease			
Positive	9	47.6	N.S.
Negative	21	29.3	
Disease-free interval			
< 2.0 years	13	19.4	N.S.
≥ 2.0 years	17	46.9	
Site of primary tumor			
Colon	20	30.8	N.S.
Rectum	10	37.0	
Stage of primary tumor			
Dukes A, B	13	44.4	N.S.
Dukes C, D	17	28.6	

N.S.; not significant

Table 3 Potential prognostic factors selected by multivariate analysis

Selected parameters	n	Wald	RR	95 % CI	P-value
Number of metastases					
Single	17				
Multiple	13	6.4392	4.12	1.38 ~ 12.29	$P < 0.05$

Including parameters are age, gender, operative procedure, site of metastases, size of metastatic tumor, histology, lymph node metastases, extra-pulmonary disease, preoperative CEA level, disease free interval, site of primary tumor and Dukes stage. CI, confidence interval; RR, relative risk.

Fig. 2 Survival curves for the patients with a single metastasis and those with multiple metastases.

Fig. 3 Survival curves for the patients with positive lymph node metastasis and those with negative.

かったが、3cm未満の多発例や3cm以上の単発例においてはそれぞれ66%、50%に転移を認めた(Table 4)。

6. 肺外転移既往をもつ症例の治療成績

30症例中、肺外転移の既往をもつ症例は9例(30%)であった(Table 5)。9症例中7例は肺転移個数が

単発の症例であり、葉切除が5例に、部分切除が4例に施行された。既往転移様式は肝転移既往が8例、脳転移が1例であり、既往転移手術後からの無病期間は2~87か月、平均37か月であった。9症例のうち4例

Table 4 Correlation between maximal size of metastatic tumor and lymph node metastases

Maximal size of metastatic tumor		Cases	Lymph node metastases			Positive rate(%)
			Negative	Positive		
				Hilar	Mediastinal	
<3cm	Single	4	4	0	0	0
	Multiple	3	1	1	1	66
≥3cm	Single	8	4	2	2	50
	Multiple	3	3	0	0	0
		18	12	3	3	33

Table 5 Characteristics and outcome of the patient with extra-pulmonary disease

Cases	Age/ Sex	Site/Stage of primary	DFI (month)	DFI after EPD	Previous resection organ/No. of me- tastases	No. of pul- monary metastases	Operative procedure	LN metastases/ No. of metastases	Survival (month)	Status
1	M/49	Sigmoid/B	66	48	Liver/1	1	Lobectomy	negative/0	92	NED
2	M/64	Sigmoid/B	96	55	Liver/1	1	Lobectomy	negative/0	60	NED
3	M/47	Rectum/B	22	8	Liver/2	1	Partial	unknown	18	NED
4	F/76	Descending/B	102	83	Liver/1-Liver/1	1	Lobectomy	mediastinal/5	13	NED
5	M/45	Rectum/C	36	6	Liver/2	1	Partial	unknown	46	DOD
6	F/42	Sigmoid/C	46	26	Liver/1	2	Partial	unknown	31	DFD
7	M/31	Sigmoid/B	24	15	Liver/1	1(Liver 1)	Partial	unknown	18	DFD
8	F/51	Ascending/C	28	2	Brain/1	1	Lobectomy	mediastinal/3	14	DFD
9	F/77	Sigmoid/C	104	87	Liver/1	1	Lobectomy	hilar/3	6	DFD

DFI, disease-free interval ; EPD, extra-pulmonary disease ; NED, no evidence of disease ; DOD, died from other disease ; DFD, died from disease ; LN, lymph node. Patient 4 underwent twice hepatectomy before thoracotomy. Patients 7 underwent hepatectomy at the same time.

が生存中であり、5年以上の長期生存例を2例に得た (Case 1, 2)。いずれも既往は肝転移で、肺転移切除まで肝転移手術から4年以上経過しており、肝転移切除個数と肺転移切除個数はいずれも1個であった。同時性肝肺転移切除例 (Case 7)、脳転移切除後の1例 (Case 8) はいずれも術後2年以内に原癌死した。

7. 再発形式と肺再切除症例の治療成績

肺切除術後の再発は18例に認められ、うち残肺再発は12例に認められた。単発臓器再発例が14例であり、うち5例に再切除 (残肺4例、副腎1例) が行われている。残肺再切除症例4例は、3例が2年以内に残肺再々発にて死亡したが、1例は残肺再発に対して3回目の肺切除を行い初回肺切除後4年生存中である。また副腎切除例は脳転移再発のため、肺切除後15か月後に癌死した (Table 6)。

Table 6 Site of recurrence after pulmonary resection

Site	Number of patients	Repeated resection
Single		
Lung	9	4
Abdomen	1	0
Brain	2	0
Liver	1	0
Adrenal gland	1	1
Multiple		
Lung + Liver	2	0
Lung + Brain	1	0
Unknown	1	0
Total	18	5

考 察

大腸癌肺転移の予後因子としては、転移個数、DFI、最大腫瘍径、肺所属リンパ節転移、術前CEA値などが、諸家により^{1)~4)8)~9)}報告されており、今回の報告でもこれらについて検討を加えた。その結果、著者らの検討においては単発症例、リンパ節転移陰性症例の予後が統計学的に有意に予後良好で、多変量解析においては転移個数のみが独立した予後因子であった。

転移個数と手術適応に関して、大腸癌の肝転移においては、転移個数が3個までは手術適応とするが4個以上は適応外という報告が多い。しかしながらMina-gawaら¹³⁾によれば、単発例は予後が良好だが、転移個数が2~3個と4個の間に境界線を引く必要はないとされており、4個以上の多発例に対しても手術適応の拡大がなされている。

大腸癌の肺転移においては、著者らの検討では単発例の予後が多発例に比べ有意に良好であり、多発例に長期生存を得ることはできなかった。著者らと同様の報告は数多く認められるが、一方でMcAfee⁶⁾らは肺転移切除症例139例の検討で5年生存率は単発で36.9%、2個で19.3%、3~6個で7.7%と報告し、単発例がもっとも予後が良好だが、2個と3~6個の症例に差はないと述べている。また、Girardら³⁾は多変量解析を用いて転移個数は予後因子ではないことを示している。また本邦においても、奥村ら⁵⁾は単発例と2~4個の多発例において予後に差を認めなかったと報告している。以上より肺転移個数に関しては、2~4個程度までの多発肺転移例に対しても手術適応があるものと推察された。なお、多発肺転移例では原発巣の進行度が進んでおり局所再発により死亡する症例が多く、肺切除術前の局所再発を中心とした他部位再発の評価が重要であると報告されており注意すべき点である¹⁴⁾。

肺の所属リンパ節である肺門・縦隔リンパ節への転移は、大腸癌肺転移症例の15~30%に認められ、その予後は不良であると報告されている⁵⁾⁸⁾⁹⁾⁵⁾。著者らの検討でも、所属リンパ節転移陽性例は郭清症例の33%に認められ、うち5年以上長期生存例は肺門リンパ節に転移1個症例の1例のみであった。所属リンパ節転移の危険因子としては、最大腫瘍径3cm以上や多発病巣があげられ⁵⁾⁸⁾⁹⁾⁶⁾、かかる症例においては術前に所属リンパ節転移の診断がえられるか否かが手術適応の決定において重要であると考えられる。所属リンパ節のうち特に縦隔リンパ節転移陽性症例は予後が極めて不良であり、現段階では術前に明らかに縦隔リンパ

節転移を認めるものは、外科的切除の対象外にすべきと考えられた⁴⁾。

手術術式に関し、現在のところ著者らは肺転移巣切除の基本術式として腫瘍径3cm未満の症例においては転移巣の部分切除でよいと考えている⁵⁾¹⁰⁾。今回の検討においても、切除術式は予後因子ではなく、諸家の報告⁸⁾⁹⁾においても同様であった。しかし、上述した所属リンパ節への転移の可能性をふまえ、また不十分な切離断端からの局所再発をさけるためにも、腫瘍径3cm以上の症例においては区域切除あるいは葉切除と、可能ならばStaging目的の所属リンパ節のサンプリングが必要であると思われる⁸⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。また、いずれの術式においても、転移巣の完全な切除が可能で安全性の高い術式を選択することが最も重要であろう³⁾。また単発症例で、画像上原発性肺癌と鑑別困難な症例においては、原発性肺癌に対する標準術式としての肺葉切除+所属リンパ節郭清を行うべきであると考えられる。

近年、胸腔鏡下手術による転移性肺癌の切除例の報告が増加しており、当施設でも7例に胸腔鏡下手術による転移巣切除を行い2例が生存中である。術前肺機能低下例や高リスク症例において侵襲の小さい胸腔鏡下手術は非常に有用であり、転移個数に関しても末梢の1~2個までの小病変に対しては、胸腔鏡下でも十分な切除が行えると思われる¹⁸⁾。胸腔鏡下手術における一番のデメリットは、触診が不可能であるために、多発転移症例や中枢性病変において病巣が術中に診断できず見落とされてしまう危険性が高いことであろう。しかしながらこの問題点は術前CT診断能の進歩、胸腔鏡下手術用具の開発により近い将来解消されていくものと考えられ、胸腔鏡下手術を否定する要因にはなりえないと推察される¹⁸⁾⁹⁾。

今回の検討において肺外転移巣の既往手術の有無は大腸癌肺転移症例の予後因子ではなかった。このことは肺外転移巣が十分にコントロールされていれば、異時性肺転移切除の意義があることと考えられ、積極的な肺切除術の妥当性が示唆された。肺外転移巣手術後の異時性肺転移において、最も臨床的に頻度の高い転移形式は、肝転移切除後の肺転移であろう。肝転移切除後の異時性肺転移症例は、従来手術適応外とされていたが、近年の大腸癌肝転移に対する積極的な肝切除術の進歩とともに、肝転移切除後の異時性肺転移症例や肝肺同時性転移症例に対する外科的切除が積極的に行われるようになってきた²⁾²⁰⁾。Kobayashiら²⁰⁾の47

例の大腸癌肺肝転移切除症例の報告では21例に同時性肺肝転移切除が、25例に肝転移切除後の肺転移切除が行われており、肺転移巣切除後の5年生存率は31%と、従来の肺転移単独切除後の予後と比べ遜色はない。また、彼らは肺肝切除の良い適応として、少数個の肝転移と単発の肺転移の症例を挙げており、今回の著者らの検討においても、肝肺転移切除例において長期生存が得られた2症例は、肝肺転移はいずれも単発症例であった。

以上のことより、大腸癌肺転移症例における予後因子として最も重要な因子は転移個数であり、単発肺転移例に対する肺転移巣切除は肺外転移の既往があっても予後は良好で積極的に行われるべきであると考えられた。多発転移例および肺所屬リンパ節転移陽性例に対する治療成績は不良であり、今回の検討では長期生存を目的とした外科的切除の意義は少ないものと考えられた。しかし、転移個数に関しては多発例でも比較的良好な成績が報告されており、今後更なる検討が望まれる。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご助言を頂いた富山県立中央病院胸部外科能登啓文博士、宮澤秀樹博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K et al : Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 119 : 1069-1072, 2001
- 2) Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K et al : Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 70 : 380-383, 2000
- 3) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P et al : Surgery for lung metastases from colorectal cancer : analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14 : 2047-2053, 1996
- 4) 亀山雅男, 児玉 憲, 今岡真義ほか : 大腸癌肺転移に対する外科治療. *日本大腸肛門病会誌* 49 : 1266-1275, 1996
- 5) 奥村 栄, 中川 健 : 大腸癌肺転移の外科療法. *Current therapy* 12 : 897-904, 1994
- 6) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF et al : Colorectal lung metastases : results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 53 : 780-786, 1992
- 7) Mori M, Tomoda H, Ishida T et al : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 126 : 1297-1301, 1991
- 8) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al : Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer : experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 867-874, 1996
- 9) Yano T, Hara N, Ichinose Y et al : Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 : 875-879, 1993
- 10) 加藤知行, 平井 孝, 安井健三 : 転移性大腸癌の最近の治療. *癌と化療* 25 : 1865-1872, 1998
- 11) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT : The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 357-363, 1965
- 12) 大腸癌研究会編 : 大腸癌取り扱い規約. 第6版. 金原出版, 東京, 1998
- 13) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al : Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer : long-term results. *Ann Surg* 231 : 487-499, 2000
- 14) Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H et al : Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 185 : 120-122, 1997
- 15) Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y et al : Factors influencing survival following pulmonary resection for metastatic colorectal carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 180 : 153-160, 1996
- 16) Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A et al : Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma. *Cancer* 76 : 393-398, 1995
- 17) 菊池功次, 澤藤 誠, 川村雅文ほか : 大腸癌肺転移の診断および治療. *日本大腸肛門病会誌* 47 : 1134-1137, 1994
- 18) Lin JC, Wiechmann RJ, Szwerc MF et al : Diagnostic and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. *Surgery* 126 : 636-641, 1999
- 19) 村山史雄, 斎藤紀子, 山口 勉ほか : 悪性腫瘍肺転移に対する外科療法の検討. *日胸* 59 : 494-499, 2000
- 20) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T : Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 : 1090-1096, 1999

Surgery for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer

Hideto Fujita, Kazuhisa Yabushita, Isaku Yoshioka, Masafumi Inokuchi, Keiko Iwata,
Hideyuki Ajisaka, Seiichi Yamamoto, Masahide Kaji, Kiichi Maeda and Kohji Konishi
Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital

Background : This study aims to identify which patients would benefit by surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. **Methods :** We retrospectively analyzed 30 patients with pulmonary resection for metastatic colorectal cancer at our hospital. The median disease-free interval, which was defined as the term that between the surgery of the primary tumor and the diagnosis of pulmonary metastasis, was 24 months. Nine cases had underwent surgery for extra pulmonary diseases as follows ; 8 hepatectomy, 1 brain metastectomy. **Results :** The 5-year survival was 34.5%. Age, gender, operative procedure, tumor size, histology, preoperative CEA, extra pulmonary disease, primary tumor site and stage were not found to be statistically significant prognostic factors in univariate analysis. The number and the site of pulmonary tumors and lymph node metastases were important prognostic factors by univariate analysis, but only the number was identified as an independent prognostic factor in multivariate analysis. The 5-year survival for the patients with a single metastasis was 59.3%, as compared with 0% for those with multiple metastases. The 5-year survival was 49.1% for the patients without a lymph node metastasis, as compared with 20.8% for those with lymphnode metastases. **Conclusions :** The resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma benefit to small group of patients, even with extra pulmonary metastases. The number of metastases was a significant prognostic factor.

Key words : pulmonary metastases, colorectal cancer, prognosis

【Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 144 150, 2002】

Reprint requests : Hideto Fujita Department of surgery, Toyama Prefectural Central Hospital
2-2-78, Nishinagae, Toyama, 930-8550 JAPAN