特集 「癌治療」

原発性肺癌に対する標準術式

河内 利賢 櫻井 裕幸

日本大学医学部外科学系呼吸器外科学

Standard Surgical Procedure for Primary Lung Cancer

Riken KAWACHI and Hiroyuki SAKURAI⁴⁾

Department of Respiratory Surgery, Nihon University School of Medicine

Surgical treatment for lung cancer has changed in various ways. It can be said that the history of lung cancer surgery began in 1933 with the pneumonectomy by Graham. The “radical lobectomy” presented by Cahan in 1960 was the basic concept of the current surgical procedure. The LCSG821 trial conducted by the Lung Cancer Study Group established lobectomy as the standard procedure for lung cancer. With the development of diagnostic imaging, it became possible to detect early lung cancer showing ground glass opacity. The Noguchi classification played a major role in the detection of curable early-stage lung cancer. The JCOG0201 trial conducted in Japan established the definition of noninvasive imaging of cancer, which led to the JCOG0804 trial and JCOG0802 trial. This year, the results of the JCOG0802 trial were announced. The interpretation of this trial will play a very important role in establishing standard treatments in the future.

Key words: lung cancer, pneumonectomy, lobectomy, segmentectomy, wedge resection

肺癌, 肺全摘, 肺葉切除, 区域切除, 楔状切除

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (6): 285–289)

はじめに

肺癌の罹患者数は、2018年には、122,825人で癌のなかでは三番目に多く、死亡数は男性1位、女性2位、総合1位であり、2019年には75,394人が亡くなっている¹⁾。肺癌全体の5年生存率は34.9%ではあるが、癌による死亡のみを考慮した5年生存率はI期で83.9%であり¹⁾、早期に治療を施行できれば治療の見込まれる癌であるともいえる。肺癌に対する手術法は様々に変遷してきた。本稿では肺癌に対する標準術式の成立過程について最新の知見を加え解説する。

肺癌の術式と現在の標準術式

肺葉切除以上の切除には片側の肺を全て摘出する肺全摘術、二つの肺葉を切除する二葉切除術（左側は上葉と下葉を切除した場合には肺全摘術となる）、一つの肺葉を切除する肺葉切除術に分けられる。縮小切除には解剖学的切除である区域切除術、非解剖学切除である肺部分切除に分かれる (Fig. 1)。肺癌に対する術式は、2020年度版、肺癌診療ガイドラインには、I-II期の非小細胞肺癌には肺葉切除以上を行うよう推奨されている²⁾。

肺切除術黎明期

1933年4月、米国、セントルイスのBarns病院において、Everts A. Grahamは世界で初めて肺癌に対し肺全摘

Fig. 1 Type of lung resection. Sublobar resection includes segmental resection, which is an anatomical resection, and partial resection, which is a non-anatomical resection. Depending on the extent of excision, it is divided into total lobectomy, bilobectomy, and lobectomy.

術を施行した³⁾。患者は当時48歳で産婦人科医のJames L. Gilmoreであった。手術は、肺門部一括処理による肺全摘術で、気管支断端にラドン小線源を留置し、第3から第9肋骨の胸郭形成を追加したが、手術時間はわずか1時間40分であった³⁾。Gilmoreはその後24年間、無再発で生存した。その後、Graham自身も肺癌に罹患し、これによって1957年に亡くなったが、最期に立ち会っ

Fig. 2 Radical lobectomy (Quoted from reference 5). “Radical lobectomy” presented by Cahan in 1960 was the basic concept of the current surgical procedure of lobectomy.

たのは患者であった Gilmore であったと言われている。肺癌手術の黎明期においては手術死亡が非常に高く、Graham も Gilmore の手術後、19 名連続の手術死亡を経験している³⁾。1950 年に Massachusetts General Hospital の Churchill らが肺癌手術の報告を行っているが、肺全摘術の死亡率が 22.8%，肺葉切除で 14.1% と非常に高率であり⁴⁾，より安全に手術が施行できる肺葉切除が着目されるようになった。

Radical lobectomy

1960 年に肺癌手術に関する歴史的論文が発表された。ニューヨークの Memorial Sloan Kettering Cancer Center の Cahan が「radical lobectomy (根治的肺葉切除)」という論文を発表した⁵⁾。この論文の内容で着目すべき点は Cahan の提唱した radical lobectomy という手術法が、現在の肺癌手術の内容とほぼ同等の手術内容であった点である。肺葉切除にリンパ節郭清を伴いもので、リンパ節郭清範囲についても現在とほとんど変わらないという内容であった (Fig. 2)。しかし、当時の肺葉切除の合併症による死亡率は依然高く、部分切除や区域切除などの縮小切除が行われた。Jensik らは 69 名の区域切除症例の検討を行い、報告している。縮小切除は、肺葉切除に比べ死亡率が低く、生存率も 56% と比較的良好という報告がなされ、肺癌の標準手術は肺葉切除ではなく、区域切除や部分切除でよいのではないかと報告がなされた⁶⁾。この報告を受け、臨床試験が計画された。これが現在までの標準術式を決定することになった LCSG821 試験である。

Inclusion criteria

- C-Stage I
- 非小細胞肺癌

肺葉切除

VS.

区域切除

部分切除

Fig. 3 The LCSG821 trial schema. This clinical trial was a phase III randomized controlled trial comparing lobectomy with sublobar resection (including wedge resection).

Fig. 4 Overall survival curve in the LCSG821 trial. Although no statistically significant difference was observed, sublobar resection tended to have a poorer prognosis than lobectomy (Quoted from reference 7).

LCSG821 試験

North American lung cancer study group は I 期の非小細胞肺癌に対し、肺葉切除と縮小切除（部分切除と区域切除）を比較した第 III 相ランダム化比較試験を行った (Fig. 3)。1982–1988 年に施行され、495 人の患者が登録されたが、Eligible criteria をクリアした患者 276 名がランダム化された。除外された患者の 40% が良性病変であった⁷⁾。肺葉切除群に比べ縮小切除群では再発率が 75% 高く、特に局所再発率が 3 倍高く (5.4% vs. 1.9%)、肺癌死亡率が 50% 高いという結果であった⁷⁾。予後は有意差を示すことできなかったが ($P = 0.062$)、予後不良な傾向が見られた (Fig. 4)⁷⁾。しかし、この研究は予定登録症例を大幅に下回り、登録が 7 年にも及んでしまったこ

Table 1 Noguchi classification (histologic typing of small adenocarcinoma of the lung). Small adenocarcinomas of 2 cm or less were classified by histological type. Type A and Type B correspond to the current “adenocarcinoma in situ”, and contributed to the extraction of curable lung cancer with a 5-year survival rate of 100%.

既存の肺胞構造を置換しながら増殖する腺癌	
Type A	限局した細気管支肺胞上皮癌
Type B	限局した細気管支肺胞上皮癌の内部に肺胞虚脱を伴う
Type C	限局した細気管支肺胞上皮癌の内部に線維芽細胞増生巣を伴う
既存の肺胞構造を破壊しながら増殖する腺癌	
Type D	低分化腺癌
Type E	管状腺癌
Type F	いわゆる真の乳頭腺癌

Fig. 5 Survival curves by histologic type in Noguchi classification (Quoted from reference 8). Types A and B had a 100% survival rate.

と、部分切除が32.8%も含まれていたことがあがる。また、除外された症例の40%が良性病変で脱落していることから、当時のCTの画像診断の精度が低かったこと等、様々な問題が含まれていることが指摘された。

野口分類

野口分類とは現筑波大学病理学の野口雅之らが発表した小型腺癌の組織分類である。腺癌をType AからType Fに分類した(Table 1)⁸⁾。この論文のType A, Type Bは、予後は5年生存率100%で、現在の組織分類の上皮内腺癌に相当する(Fig. 5)。野口分類は、治療できる早期肺癌を検出した分類でもあった。

Ground Glass Opacity (GGO)

Thin slice CTの出現により、「治療しうる早期肺癌」が発見されるようになってきた。この肺癌は「すりガラス状陰影」と呼ばれる特徴的な画像を呈する。Ground glass opacity (nodule)の頭文字をとりGGOあるいはGGNと呼ばれる。GGOは肺血管影が病変内に透見でき

Fig. 6 Ground glass opacity (GGO). A lesion in which the entire lesion is a GGO is called a pure GGO, and a lesion in which a solid component is found is called a part-solid GGO.

る病変である。画像的には病変がすべてGGOだけのものはPure GGOと呼ばれ、一部に充実成分(solid part)が存在するものはPart-solid GGOと呼ばれている(Fig. 6)。画像と病理の対比研究が進み、国内のいくつかの施設において縮小切除に関する臨床試験が行われた。兵庫県立成人病センターなどよりその結果が報告された⁹⁻¹²⁾。いずれの結果も肺葉切除と比べて遜色のない結果であった。

JCOG0201 試験

野口分類の発表により、治療できる可能性のある肺癌が見つかるようになり、各地で積極的縮小切除が行われた背景から、CT所見と病理学的浸潤との関係が課題となってきた。Japan Clinical Oncology Group (JCOG)は、術前CTによって病理学的非浸潤癌を予測できるかどうかを検証した試験JCOG0201を計画した。摘出検体において病理学的に浸潤があるかどうかを検証した。病理学的非浸潤癌とは、リンパ節転移・脈管浸潤・リンパ管浸潤のいずれも認められないこととした。3 cm以下の545例が解析され、画像的非浸潤癌の定義は図以下のように定義された¹³⁾。この試験の結果をもって、積極的縮小切除に関する2つの臨床試験が計画されることになった。

JCOG0804/WJOG4507L 試験

JCOG0804試験はJCOG0201試験で定義された早期肺癌(Fig. 7)に対し、楔状切除を行うという第II相試験であった。症例数333例が解析され、Primary endpointである5年無再発生存率は99.7%であった¹⁴⁾。この結果は、画像的非浸潤癌に対しては肺部分切除が妥当であるということを示した。この試験の結果により、画像的非浸潤癌では部分切除が標準術式となった。

JCOG0802/WJOG4604L 試験

North American Lung Cancer Study Groupの行ったLCSG 821は1980年代に行われ、1995年に報告されたが、以

Fig. 7 Imaging definition of non-invasive cancer. As a result of the JCOG0201 trial, tumors with a tumor diameter of 2 cm or less and a C/T ratio of 25% or less were defined as non-invasive cancers.

Fig. 8 The schema of the JCOG0802/WJOG4604L trial. Lobectomy and segmentectomy were compared for radiologically invasive cancer (non-small cell lung cancer) of 2 cm or less.

来、呼吸器外科の領域に激震を与えるほどのインパクトを持った新たな知見が発表された。JCOG0802 試験は区域切除と肺葉切除を比較した第 III 相ランダム化比較試験であった (Fig. 8)。LCSG821 が 245 例を解析した研究であったが、本研究は 1106 例という症例が集積された。肺葉切除 554 例、区域切除 552 例が登録された。実際には、術前に仮登録を行い、手術中に JCOG データセンターに電話で二次登録を行うというものであった (Fig. 8)。いくつかの割付因子をデータセンターに伝えると、区域切除か肺葉切除かが割り振られるというものであった。Primary endpoint は Overall survival で Secondary endpoint に術後呼吸機能、無再発生存期間、局所再発割合等であった。Primary endpoint である Overall survival は 5 年生存率で肺葉切除 91.1%，区域切除 94.3% で $P = 0.0082$ をもって有意に区域切除の予後は良好であった¹⁵⁾。本研究は非劣性試験であったが、優越性試験の設定ラインをクリアした。Secondary endpoint の一つである呼吸機能は術後 6 か月と術後 12 か月で計測され、術

Table 2 The results of respiratory function of the JCOG0802/WJOG4604L trial. In terms of the decrease rate in forced expiratory volume in one second (FEV1), segmentectomy was only 3.5% higher than lobectomy.

術後	術前からの減少率		葉切除と区域切除の減少率の差
	肺葉切除	区域切除	
6 か月	-13.10%	-10.40%	2.70%
12 か月	-12.00%	-8.50%	3.50%

後 1 秒量の減少率が計算された。もともと、区域切除は切除される肺実質が肺葉切除に比べ少ないため、区域切除の方が肺葉切除よりも少なくとも 10% は上回るであろうと見込まれていたが、区域切除の方が 3.5% しか上回らなかったという、予想よりかなり低い結果であった (Table 2)¹⁵⁾。局所再発に関しては肺葉切除 5.4% に対し、区域切除 10.5% と有意に区域切除群に多かった¹⁵⁾。手術時間は肺葉切除 174 分に対し、区域切除では 201 分であり、区域切除の方が 27 分長かった¹⁵⁾。合併症のうち、肺痿に関しては、肺葉切除 4% に対し区域切除 7% と区域切除群に有意に多かった¹⁵⁾。本研究の解釈は非常に難しい。生存で優っている点で区域切除が標準治療である、と解釈するには早計かもしれない。その理由は、局所再発が区域切除で肺葉切除の 2 倍 (5% vs 10%)¹⁵⁾ 多かったにもかかわらず生存が良いという矛盾した結果であった。LCSG821 では局所再発率は区域切除群で肺葉切除群よりも 3 倍再発率が高く、予後も不良であった。この点は、今後検討すべき点であろう。米国ではこの JCOG0802 試験に類似した CALGB140503 試験が行われている。この試験は肺葉切除と部分切除を含む縮小切除が比較された第 III 相試験である。部分切除を含む点で JCOG0802 試験とは異なるが、その結果が待たれる。

終わりに

肺癌に対する術式は、肺全摘術から始まり、麻酔、画像診断技術、手術器具、手術技術等の進歩により、様々に発展、変遷してきた。本年 2021 年に本邦の呼吸器外科医の総力を挙げて行った、2 cm 以下の非小細胞肺癌に対する第 III 相臨床試験の結果が発表された。2 cm 以下の小型肺癌に対して縮小切除を標準術式としてよいかどうか、今後、この臨床試験の解釈をめぐって議論が必要となる。

COI：開示すべきものはない。

文 献

- 1) 国立がん研究センター。がん情報サービス。肺がん 患者数 (がん統計)。 <https://ganjoho.jp/public/cancer/lung/index.html>。
- 2) 肺癌診療ガイドライン 2020 年版 ver.1.1。 https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3。

- 3) D'Amico TA. Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery: Evarts A. Graham (1883–1957). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **142**: 735–739.
- 4) Churchill ED, Sweet RH, Soutter L, et al. The surgical management of carcinoma of the lung; a study of the cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. *J Thorac Surg* 1950; **20**: 349–365.
- 5) Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; **39**: 555–572.
- 6) Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, et al. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; **66**: 563–572.
- 7) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 615–622.
- 8) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; **75**: 2844–2852.
- 9) Kodama K, Doi O, Higashiyama T, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 1997; **114**: 347–353.
- 10) Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al. Ongoing prospective study of Segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thoracic Surg* 1998; **66**: 1787–1790.
- 11) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2003; **125**: 924–928.
- 12) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell cancer: A multicenter study. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2006; **132**: 769–775.
- 13) 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 (JCOG 0201). *J Thoracic Oncol* 2011; **6**: 751–756.
- 14) Suzuki K, Watanabe S, Mizusawa J, et al. Predictors of non-neoplastic lesions in lung tumours showing ground-glass opacity on thin-section computed tomography based on a multi-institutional prospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; **21**: 218–223.
- 15) Asamura H, Okada M, Saji H, et al. Randomized trial of segmentectomy compared to lobectomy in small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). Presented at The American Association for Thoracic Surgery 101st Annual Meeting, Seattle, May 1–4, 2021.