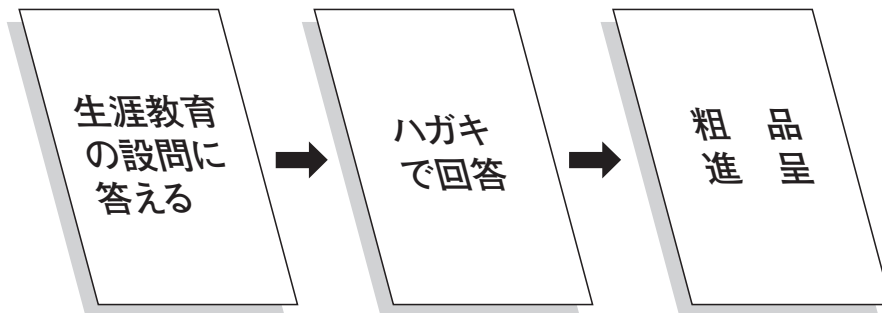


沖縄県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



●掲載論文を読み設問に答える

●県医師会にハガキで回答する

●高申告率、高正解率の方へ粗品進呈



肺癌診療 up-to-date —外科治療を中心に—

沖縄病院 呼吸器外科

星野 浩延、仲宗根尚子、饒平名知史、河崎 英範、川畑 勉

【要旨】

日本のがん（統計）において、肺癌は全罹患数で第3位、全死亡数で第1位であり、1950年以降、増加の一途を辿っている。初期には症状が乏しく、進行した状態で専門病院へ紹介受診となることも多く、比較的予後の悪い癌種である。肺癌に対する治療方針は、①病理組織型、②臨床病期、③患者因子など、様々な要素によって大きく異なり、手術・化学療法・放射線療法の3つの柱を中心に治療が展開される。進行肺癌に対しての治療は、切除不能な場合は化学療法と放射線療法が中心となるが、切除可能な場合は、これら3本の柱を総動員された集学的治療が考慮される。一方、早期肺癌に対しては、根治性を担保した上で小さく切除するという積極的縮小手術の概念の下、区域切除や部分切除が選択されることも増えてきた。本稿では、日進月歩する肺癌治療を、外科治療に主軸を置いて、最新の知見を交えてご紹介させて頂く。

【はじめに】

日本における最新のがん統計では、2018年に新たに診断されたがんは約98万人（男性約56万人、女性約42万人）で、2019年にがんで死亡した人は約38万人（男性約22万人、女性約16万人）であった。また、日本人が一生のうちのがんと診断される確率は、男性65.5%、女性50.2%と2人に1人はがんに罹患する。日本人のがんで死亡する確率は男性26.7%、女性17.8%であり、それぞれ4人に1人、6人に1人ががんで死亡するデータが発表された。

また、全体の罹患数では、1位大腸癌、2位胃癌、について、肺癌は3位であり、男性では4位、女性では3位であった。一方、死亡数では、肺癌は全体で1位であり、男性でも1位、女性では2位であった。1950年以降、男女ともに一貫して増加しており、予後不良の癌種である（図1, 2）。¹⁾

肺癌の特徴として

- ①患者数が多く、増加傾向
- ②初期には特徴的な症状なし（発見時、手術可能症例は約40%）
- ③病理組織分類が数多く存在し、治療戦略は多岐に渡る

ことが挙げられる。このような治療が困難な肺癌に対しての研究は日進月歩であり、我々呼吸器外科医が主に携わる手術という観点からは、従来の全身化学療法のみならず免疫療法や放射線治療などを組み合わせ、如何に外科的治療の効果を最大限に高めるか、が研究の焦点となっている。

現在、肺癌に対する標準術式は、肺葉切除である。その歴史は長く、1960年にCahanらによって肺葉切除という術式が初めて報告され、1995年にGinsberg²⁾らの多施設共同大規模ランダム化比較試験によって、肺癌に対する標準

がん罹患数の順位 (2018年)

	1位	2位	3位	4位	5位	
総数	大腸	胃	肺	乳房	前立腺	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸6位
男性	前立腺	胃	大腸	肺	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸5位
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸2位、直腸7位

図 1. 最新がん統計 (参考文献 1)

がん死亡数の順位 (2019年)

	1位	2位	3位	4位	5位	
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
男性	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸4位、直腸7位
女性	大腸	肺	膵臓	胃	乳房	大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸9位

図 2. 最新がん統計 (参考文献 1)

術式は“肺葉切除”であることが立証された。一方、検診受診率の向上、高精度 CT の導入、人間ドックの普及などに伴い、早期のうちに肺癌が発見される機会が増えている。そして、そのような早期肺癌に対して、肺葉切除よりも小さく肺を切除する区域切除や部分切除という、いわゆる“縮小手術”でも十分な根治性が担保されることが報告されてきており³⁾、現在、様々な前向き臨床研究が行われている。肺癌の標準術式が肺葉切除である、という、実に半世紀以上にも渡って支持されてきた黄金律が、早期肺癌に対する術式においては今まさに変わる可能性がある。

今回、本雑誌に寄稿するという大変貴重な機会を頂き、肺癌に対する外科的治療を中心に、従来の報告と最新の知見を併せて紹介する。

【肺癌について】

肺癌は、小細胞肺癌とそれ以外の非小細胞肺癌に分類される。そして、小細胞肺癌が極端に予後不良の癌種であるという腫瘍学的特徴から、治療方針も小細胞肺癌とそれ以外で大きく異なる。

小細胞肺癌は、喫煙に関連して発生し、その増大速度は速く、原発巣が小さくとも早期にリンパ節転移や遠隔転移を生じる特徴を有している。そのため、いわゆる臨床病期 (stage) という分類だけではなく、小細胞肺癌独自の分類が存在する。「病変が同側胸郭内、同側縦隔リンパ節・同側鎖骨上窩リンパ節転移」という範囲内で収まっている場合は、限局型小細胞肺癌 (LD ; limited disease) と呼び、それより病変が進展・転移している場合は、進展型小細胞肺癌 (ED ; extended disease) と呼ぶ。

LD の場合、薬物療法と放射線治療を併用されるが、臨床病期 I , II A 期の場合、手術が推奨され、その治療成績は 5 年生存率 40 ~ 70% と報告されている。ED の場合、薬物療法のみで治療されることが多いが、2018 年に N Engl J Med に報告された IMpower133 試験⁴⁾ では、免疫チェックポイント阻害剤である atezolizumab を加えることで、全生存期間 (OS ; overall survival) を有意に延長する結果が得られた。2019 年にも Lancet に報告された CASPIAN 試験⁵⁾ では、durvalumab を加えることで予後の改善が得られ、ED に対する治療方法が免疫チェックポイント阻害剤という新規薬剤によって大きく前進し、その可能性を広げた。

非小細胞肺癌に対する治療は多岐に渡り、多様な病理組織像によっても治療内容は大きく異なる。大別するとすれば、臨床病期Ⅰ～ⅢA期に対して手術を主軸に置いた治療を、臨床病期ⅢA～Ⅳは薬物療法を主体とした治療を考慮されることが多い。本稿では、手術による治療戦略を中心に次項以降で紹介させて頂く。

【肺癌の手術適応】

肺癌の手術適応は、非小細胞肺癌においては臨床病期 (stage) Ⅰ期、Ⅱ期、そしてⅢA期の一部であり、小細胞肺癌においてはLDの中での臨床病期Ⅰ期 (とⅡA期)、とされている。しかし、それぞれの症例の臨床病期はもちろん、画像的特徴、腫瘍の局在、病理組織、患者さんの年齢やPS (performance status) などによって大きく治療戦略は変わる。早期の肺癌であれば小さく切除 (積極的縮小手術) することを考慮したり、進行している肺癌であれば薬物療法や放射線治療を組み合わせたりして予後改善を図る (図3)。

【非小細胞肺癌に対する手術成績】

非小細胞肺癌 臨床病期Ⅰ期と臨床病期Ⅱ期に対する治療は、外科切除が推奨される。それぞれの臨床病期毎の5年生存率は、stage 0/ⅠA1/ⅠA2/ⅠA3/ⅡA/ⅡB = 97.0 % / 91.6 % / 81.4 % / 74.8 % / 60.2 % / 58.1 % である。また、臨床病期ⅢAは多様性に富んだ集団であり、①縦隔リンパ節転移あり“N2”、②T3 or 4：サイ

ズ (5cm 以上)、③ T3 or 4：周辺臓器浸潤あり (大動脈、上大静脈、横隔膜、左房など) がある。臨床病期ⅢA 期内の更に細分化した集団に対して後方視的研究は報告されているが、治療戦略のエビデンスがまだ確立されていない。腫瘍学的には縦隔リンパ節転移の有無、いわゆる“N2”の有無、が予後を大きく分けるため、極めて重要な病期決定因子である (図4)⁶⁾。現在、このような“N2”という集団に対する手術治療について、明確なエビデンスはなく、世界でも第3相試験は3つしかなく、どれも negative study であった^{7~9)}。今も世界中で前向き臨床試験が数多く行われており、結果が待たれるところだが、現状の実臨床現場では、施設によって治療戦略は異なる。

ここでN2を有する肺癌の治療戦略を考える上で重要な点として、縦隔リンパ節の転移のstationの数によっても予後が異なることが数多く報告されており、1つのstationのみ転移を有する場合をsingle station N2、2つ以上のstationに転移を有する場合をmultiple station N2と呼称すること、が挙げられる。つまり、single station N2の場合、術前治療後 (induction therapy) に手術を施行するが、multiple station N2の場合は、手術適応はないと判断し、放射線化学療法を選択する施設が多い印象にある。それは、“N2”というリンパ節転移を有していることは、画像上では検知できないレベルでもすでに全身に癌細胞が転移している (micro metastasis) 可能性が高い。そして、その傾向は、single station N2よ

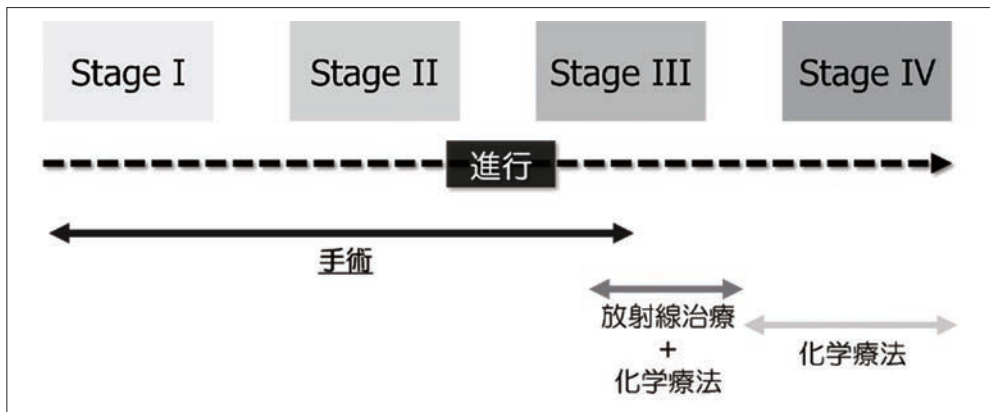


図3. 肺癌の stage と治療方針

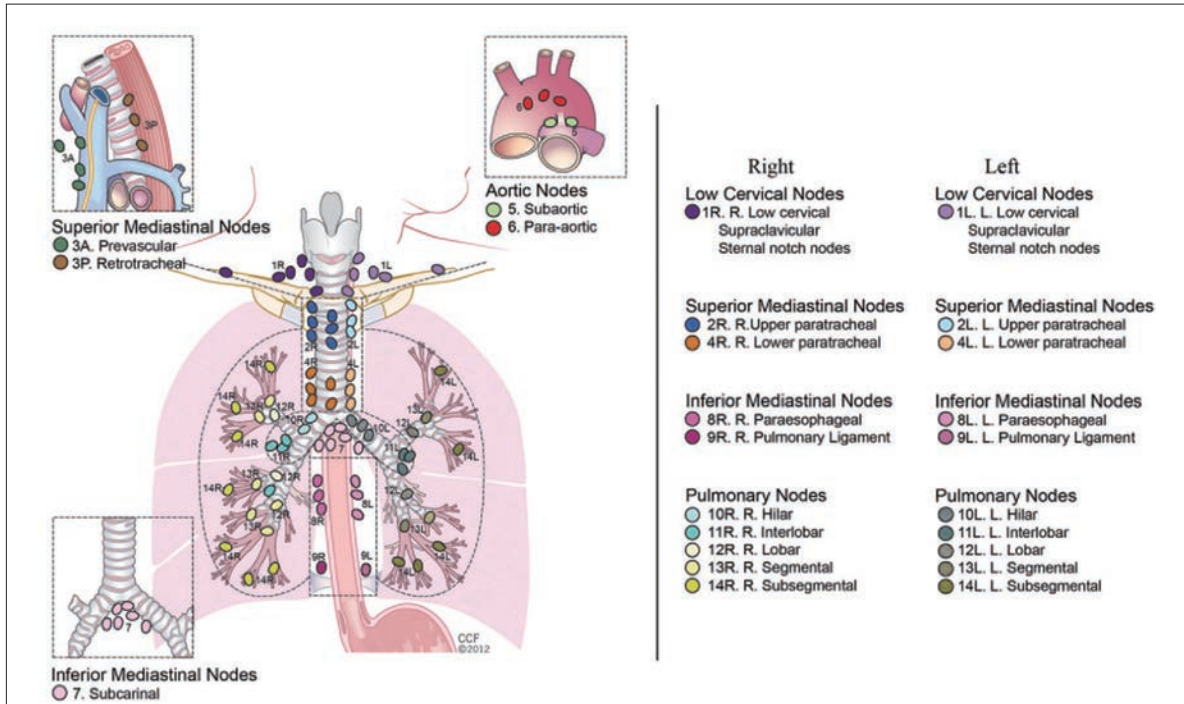


図 4. IASLC リンパ節マップ: 縦隔リンパ節は 1～9 の一桁の番号、肺門部リンパ節は 10 以上の二桁の番号が振られている。(参考文献 6)

りも multiple station N2 の方が予後不良というデータからも、multiple station N2 の場合には、既に癌細胞は全身に及んでしまっていると考えられる。つまり、multiple station N2 の場合、手術という局所治療の意義がなくなってしまうことを示唆する。また、2017 年に切除不能 非小細胞肺癌 stage III に対する化学放射線療法後に durvalumab が有意に OS を延長するという報告 (PACIFIC 試験)¹⁰ もあり、臨床医が放射線化学療法を選択する根拠となった。しかし、術前に縦隔リンパ節転移あり (N2) と考えられていた症例に対して手術を施行し、実際にリンパ節転移陽性であった症例は 54.5% であり、およそ 44% の症例が N2 という過大診断をされていたことになる。術前のリンパ節転移の評価は極めて慎重になる必要があり、呼吸器内科、呼吸器外科、放射線治療科などが連携を取って入念な議論を交わした上で 1 例 1 例の診断・治療を決定していくことが重要である。

【進行肺癌に対する集学的治療】

進行している臨床病期や腫瘍の局在などによっては、手術単独よりも、術前導入化学放射線療

法や術後補助化学療法や放射線療法など、呼吸器内科や放射線治療科など様々な診療科に跨った集学的治療によって、予後の改善が見込まれる場合もある。例えば、切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌、いわゆる“Pancoast 腫瘍”や“SST (Superior sulcus tumor)”と呼ばれる肺癌に対する治療戦略として、術前化学放射線療法を行った後、手術を施行する。そのエビデンスとして、2007 年の北米の臨床研究グループ (SWOG ; Southwest Oncology Group Trial) の報告¹¹と 2008 年の日本の臨床研究グループ (Japan Clinical Oncology Group) の報告¹²が挙げられる。これら 2 つの臨床試験は、術前化学放射線療法 + 手術治療の第 II 相試験で、5 年生存割合がそれぞれ 44% と 56% と良好な成績であった。両試験で共通する特徴としては、放射線量が total 45Gy で、原発巣と鎖骨上までの現局した範囲への照射であり、同側肺門リンパ節・気管分岐リンパ節から上縦隔リンパ節までへの照射、いわゆる予防的リンパ節照射 (ENI ; elective nodal irradiation) は施行されていない点である。以上の 2 つの試験より、切除可能肺尖部胸壁浸潤癌 (臨床病期 T3-4N0-1) に対しては、術前放射線治療を導入する

ことが一般的となった。

ここで注意しないといけない点は、現在、エビデンスとして用いられているこのような研究結果は、治療内容がやや古く、第3世代の殺細胞性抗癌剤さえ用いられていないことである。昨今の関心を一手に集めている免疫チェックポイント阻害薬や新規分子標的薬などの台頭で、再び、術前または術後の免疫療法を含めた集学的治療の安全性や有効性の研究が世界中で盛んに行われている。近い将来、手術という究極の局所療法の効果を最大限に引き出すために、様々な薬物治療を掛け合わせるという治療戦略が、今後の肺癌におけるテーラーメイド治療に繋がっていくことに疑念を抱く余地はない。このような新規薬剤は、必ず進行肺癌や肺癌術後再発といった症例での有効性が立証されてから、手術適応症例に対して臨床研究が組まれていくシナリオが多い。我々外科医も最新の薬物治療に精通し、様々な治験や臨床試験の結果に常にアンテナを張っている必要がある。

【早期肺癌に対する手術】

2020年経済協力開発機構(OECD; Organisation for Economic Co-operation and Development)の報告するデータでは、日本は人口100万人あたり111台のCTを有しており、2位のオーストラリアの70台から大きく差をつけ、世界第1位のCT保有国である。さらに、CT機器開発技術力も日本が抜きん出ており、薄切CT(HRCT, thin-section CT)を撮像する敷居が低い土壌が整っていた。こういった背景と人間ドック、肺癌検診の普及に伴い、予後の非常に良い肺癌、つまり、早期肺癌が発見されることが多くなり、日本では早期肺癌に対する臨床研究が推し進められた。今までは肺癌に対する外科的治療は、既述の通り、半世紀以上の長い歴史を持つ“肺葉切除”という術式であったが、このような早期肺癌に対しては肺葉切除よりも小さく切除する術式である“区域切除”や“部分切除”が、肺機能を温存し、かつ、根治性を担保できるのではないかと、というclinical questionが生まれ

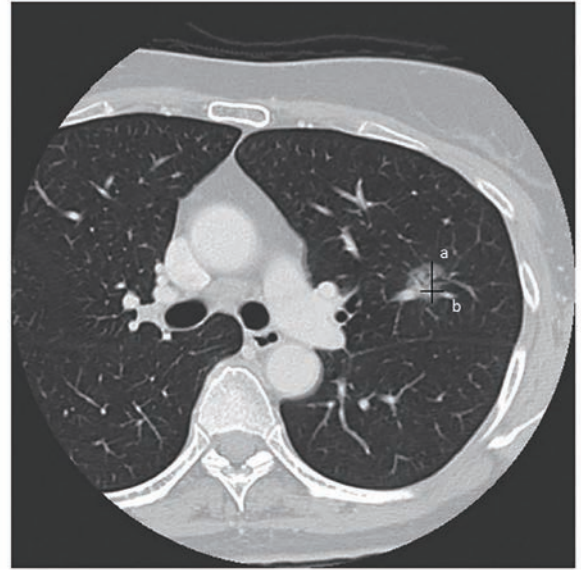


図5. 早期肺癌の薄切CT画像
(A; 病変の最大径、B; GGOの最大径)(参考文献13)

た。このような目的で、肺切除範囲を極力小さくすることを“積極的縮小手術”と呼ぶ。

まず、薄切CTでの早期肺癌の画像的特徴として、すりガラス陰影(GGO; ground-glass opacity)を腫瘍の充実成分(consolidation)の周囲に伴うことが多い。(図5)そして、病変の大きさ(tumor size)と充実成分径(consolidation(またはsolid) size)を割って得られる比をCTR(consolidation / tumor ratio)と呼び、日本の臨床研究グループ(JCOG)では、JCOG0201試験の結果¹³⁾から、このCTRを用いて、術前薄切CT画像から、CTR<0.25を非浸潤癌と定義した。こうしたことから、2cm以下の小型肺癌において、JCOG0804/WJOG4507LではCTR<0.25に対して部分切除 VS. 区域切除、JCOG0802/WJOG4607LではCTR>0.5において区域切除 VS. 肺葉切除という試験が組まれた。JCOG0804/WJOG4507Lの結果¹⁴⁾は、登録から5年以上経過しているのにも関わらず、術後再発や肺癌死は認められず、広範囲楔状切除(いわゆる、部分切除)を行った場合でも、無再発5年生存割合は99.7%であり、広範囲楔状切除が標準治療となった。また、JCOG0802/WJOG4607Lの結果は、2021年5月に開催された米国胸部外科学会(AATS)で発表され、区



域切除群が肺葉切除に対して primary endpoint である OS で非劣性であることが証明された。この結果に世界中の呼吸器外科医が驚愕したことが記憶に新しい。しかし、この結果の解釈は難しく、細かく結果を読み解くと、局所再発率では肺葉切除群より区域切除群で有意に多く発生しており、肺癌死においては両群で同程度であった。つまり、試験デザインとしては、肺野末梢 2cm 以下の小型肺癌で CTR>0.5 の病変に対して、区域切除が肺葉切除より推奨されるが、結果の解釈如何では、実臨床にどう反映するかは今後、学会などで慎重に議論する必要がある。

【おわりに】

肺癌は患者数が多く、増加の一途を辿っており、予後の悪い癌の一つである。肺癌に対する研究は日進月歩で、その治療戦略は非常に細かく分類され、専門性の高さが要求される。胸部単純写真や胸部 CT で肺に明らかな結節や腫瘤を認めた場合は勿論、すりガラス陰影などの“ちょっと怪しい影”を認めた場合でも、呼吸器外科専門医や呼吸器内科専門医を有する専門機関への紹介が強く推奨される。

【参考文献】

1. がん情報サービス . https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, 最新がん統計のまとめ 2021.9.1.
2. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 1995; 60: 615-23.
3. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-9.
5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 394: 1929-39.
6. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics* 2014; 34: 1680-91.
7. Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 2015; 33: 4194-201.
8. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *The Lancet* 2009; 374: 379-86.
9. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-50.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
11. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
12. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26: 644-9.
13. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, 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: 751-6.
14. Suzuki K, Watanabe SI, Wakabayashi M, Saji H, Aokage K, Moriya Y, et al. A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020.



問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 1950 年以降、肺癌は男性・女性ともに一貫して増加している。
- 問 2. 小細胞肺癌は非常におとなしく、原発巣が小さい場合、リンパ節転移や遠隔転移はまず起こさない。
- 問 3. 切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌に対する治療戦略として、術前化学放射線療法を行った後に、根治的切除術を計画される。
- 問 4. 非小細胞肺癌 臨床病期Ⅱ期の場合、5 年生存率は 80% を越える。
- 問 5. 早期肺癌は、すりガラス陰影 (GGO ; Ground glass opacity) を有する。

C
A

CORRECT ANSWER!

2021 年 12 月・
2022 年 1 月号
(Vol.57・Vol.58)
の正解

**抗血栓薬について 2021
— 脳卒中内科医の立場から —
適切な期間に、適切な用量を届けるために**

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 抗血小板薬 2 剤併用 (アスピリン+クロピドグレル) は脳梗塞の発症後 1 ヶ月以内のみ有効性が証明されている。
- 問 2. 安定型冠動脈疾患と心房細動を有する患者において、1 年以上経過した慢性期には抗凝固薬単剤での再発予防が推奨されている。
- 問 3. 非弁膜症性心房細動患者において、脳梗塞予防の為に直接経口抗凝固薬 (DOAC) よりもワルファリンが推奨される。
- 問 4. 効果不十分なワルファリンはむしろ過凝固状態となり、重症な脳梗塞を発症する。
- 問 5. 抗血栓薬を服用中の患者は、可能であれば血圧を 130/80mmHg 未満に調節する事が推奨されている。

正解 1.○ 2.○ 3.× 4.○ 5.○
