

## 肺癌外科治療の最近20年間の歩み

東北大学加齢医学研究所外科

藤 村 重 文

### 1: はじめに

肺癌は呼吸器外科の対象疾患のなかで最も多いもののひとつであり、その基礎的・臨床的研究業績は近年膨大な量が集積されている。総務庁統計局の1994年推計によるとわが国の65歳以上の人口は総人口の14.1%を占め、厚生省人口問題研究所の将来推計ではそれが2020年には25.1%になると推定され、現在の高齢化社会から近い将来超高齢化社会へと移行するのは確実である。人口の高齢化と相俟って加齢病のひとつである肺癌は近年増加し続けており、21世紀初頭の罹患率と死亡率は男女とも第一位となると予測されている。肺癌は他臓器の癌と比較すると現在でもなお難治癌のひとつにあげられているほど、その制御が難しい。今や肺癌の罹患率と死亡率の増加は社会的問題のひとつにさえなっている。人口高齢化における疾病の早期発見・早期治療対策のひとつとして1982年に40歳以上を対象にした老人保健法が制定され、集検事業が本格化し多数の早期肺癌が発見されるようになった。しかしながら臨床の現場では、それらよりも遥かに多数の病期の進行した患者を治療するのに難渋しているという状況である。

肺癌の診療・研究の知見が集積してきたなかで、現在でも外科療法が唯一の根治的療法的手段として評価されていることに変わりはないが、肺癌に関してこれまでの約50年を振り返ってみると、治療戦略が次第により医学的・腫瘍学的根拠に基づくようになってきたことや、近年の倫理的社会観と並行して、告知やインフォームド・コンセントに基づいて患者に治療法の選択を委ねる傾向になってきたこと、患者のQOLを重視するようになってきたことなど、外科医の肺癌に対する診療姿勢が従来とは少しずつ変遷してきているようにみえる。本稿では、第30回日本胸部外科学会総会（1977年、早田義博会長）までの「30年の歩み—肺癌—」<sup>1)</sup>以降の肺癌外科治療に関する本学会の最近20年間の歩みについて述べてみたい。

第31回総会以後の胸部外科学会における肺癌の問題は、各総会における招請講演、教育講演、各種シンポジウム、一般演題などのなかみることができる。とくに各種講演やシンポジウムなどにおける主題は、その時期の学会の要請をある程度反映していると考えられる。それらの主題を取り上げられた回数順にみると、肺癌外科治療の総括的問題、気道再建、高齢者手術、隣接臓器合併切除、小細胞癌治療、集学治療、免疫療法、N因子、縮小手術、肺癌分子生物学などである。

肺癌外科治療のこの20年間の歩みをそれぞれの時期の多くのテーマを集約しながらながめてみると、はじめの10年間と後半の10年間ではやゝ異っているようにみうけられる。すなわち前半では「肺癌手術の完成に向けて」の努力が目立ち、後半のそれは「肺癌腫瘍学の進展」に立脚した治療法へと発展しているのが認められる。

### 2: 第31回～第40回「肺癌手術の完成に向けて」

第31回総会（1978年、辻泰邦会長）では、招請講演としてWE Nevilleによる「Reconstruction of the trachea with a silicon prosthesis」があった。シンポジウムは「肺癌の免疫学的考察」（司会、大田満夫）と「肺癌外科におけるN因子」（司会、山口 豊）などが企画されている。

癌免疫のシンポジウムでは、「癌の免疫療法—基礎的立場から—」（徳永）において主として、生体の応答としての effector 機構構成因子の killer T cell, NK cell, cytotoxic macrophage, antibody-

dependent cell-mediated cytotoxicity などの研究の現状がのべられた。臨床面から、「肺癌切除例に対する BCG による免疫療法—randomized trial による効果判定」(宮沢)、「肺癌患者の免疫能と BCG-CWS 免疫療法」(安元)、「肺癌の免疫学的考察, 主に免疫療法—免疫応答からみた OK-432 の臨床効果」(渡辺) などの臨床治験成績が発表された。それらのうちでは OK-432 に多少の臨床効果が認められたとしている。

N 因子に関するシンポジウムでは、とくに肺癌の標準手術としての肺切除と広範囲縦隔リンパ節郭清について検討された。肺癌に対しては可能な限り郭清が必要であること(飯岡)、肺門部リンパ節転移陽性例に広範囲郭清の意義があること(広野)、非小細胞癌では T 因子に相関してリンパ節転移陽性頻度が上昇すること(橋本)、広範囲郭清は術死の増加と免疫能低下という観点からリンパ節転移が肺門あるいはそれ以下の場合にはなお検討が必要であること(松村)、術前の N 因子評価において縦隔鏡検査が有用であること(松原)などが報告された。

第32回総会(1979年, 三枝正裕会長)ではシンポジウム「肺癌に対する外科治療の限界」(司会, 早田義博)が行われた。N2肺癌の5生率14.5%であったこと(於保)が報告され、N2に対する合併療法が評価された(岡田)。「主として心肺機能よりみた限界」(仲田)で低肺機能者の術後合併症の防止対策について検討された。「主として合併療法よりみた肺癌に対する外科療法の限界」(沢村)で免疫療法や術後化学療法の限界について、また「主として年齢からみた限界」(富田)では外科療法の限界はむしろ心肺機能にあり、年齢は75歳程度に設定し、縮小手術についても考慮することなどが述べられた。「主として拡大手術よりみた限界」(吉村)では T3症例に対する合併切除について検討されている。

第33回総会(1980年, 浅野献一会長)及び第34回総会(1981年, 和田寿郎会長)において高齢者外科治療のシンポジウムが企画された。「高齢者(70歳以上)肺切除術の問題点」(司会, 早田義博)では、肺全摘術の機能的適応基準として、対側%VC 40%以上、一側肺動脈閉塞試験(UPAO)時の平均肺動脈圧20mmHg以上(安光)、UPAO時のTPVRで安全限界として500dyne、及び適応限界として700dyne(新田)の値が設定された。肺葉切除では一秒率65%以上、cv/vc 0.2以上を適応基準とし、低肺機能の末梢型肺癌に対しては縮小手術を適用すること(富田)、高齢者での術後合併症は61.9%に及んだこと(平田)、術後合併症の予防には術前のflow-volume曲線の解析や術後残存換気機能の検討が必要であること(川村)などが報告された。本シンポジウムに参加した施設の高齢者肺癌手術の術死は、4%~17%であった。

「高齢者(65歳以上)の胸部外科手術」(司会, 古賀道弘)では肺癌と食道癌とを含めた胸部手術の問題が検討された。そのため高齢者の年齢が65歳以上として設定されている。

第35回総会(1982年, 弥政洋太郎会長)におけるシンポジウム「呼吸器外科における新しい治療法の評価」(司会, 於保健吉)にそれまでに開発された注目すべき肺癌の治療法をみることができ、「気管・気管支形成術の新しい術型」(前田)では甲状軟骨・気管吻合術, Barclay氏手術, 気管・右上幹吻合術などの本邦で初めて試みられた術型が紹介された。「胸骨正中切開による左肺癌の縦隔リンパ節郭清」(広野)ではこの方法が左肺癌の縦隔郭清範囲を拡大するのに有効な方法になることが期待されるとし、「隣接組織浸潤を伴う肺癌手術後の密封小線源治療の応用」(高木)ではイリジウム192による腔内照射が紹介された。「肺切除, とくに limited operation における CUSA system (超音波吸引装置)の利用」(山本)では CUSA は手技と簡便と迅速化の点で革命的であるとされ、「肺癌に対する体外循環全身温熱療法(ESH)」(長柄)では本法がとくに疼痛に対して効果的であると報告された。「胸部外科領域における Endoscopic YAG laser の役割について, とくに肺癌例を中心に」(雨宮)では、気管内 YAG レーザー照射は肺癌治療における照射, 化学療法につぐ第3の局在 adjuvant ther-

apyとして効果があると発表され、「肺癌での術前レーザー照射法」(加藤)では、光照射療法により肺門部早期癌では腫瘍の完全消失がみられたことが報告された。

第35回総会ではさらに、シネシンポジウム「パンコースト肺癌の外科治療」(司会、正岡 昭)が企画されており、手術におけるアプローチ法について総括された。

第36回総会(1983年、寺松 孝会長)においては、MGHのFG Peasonによる招請講演「Experience with primary neoplasm of the trachea and carina」があった。Pearsonは1983年までの20年間に於ける43例の気管・気管分岐部形成術の経験のなかから、アプローチ法、喉頭を温存した輪状軟骨切除の可能性、腺様嚢胞癌に対する照射併用療法などについて講演した。シンポジウム「肺小細胞癌の手術適応」(司会、大田満夫、山口 豊)では、現段階での成績の考察をもとに、手術適応を中心とした将来の治療方針について検討された。本総会ではさらにシンポジウム「低肺機能患者における胸部手術の術後管理」(司会、草川 実、加藤幹夫)が行われた。

第37回総会(1984年、堀内藤吾会長)においては、黄 偶麟による招請講演「気管・気管支疾患の外科治療」と、シンポジウム「高齢者胸部手術後の呼吸器合併症の予防と対策」(司会、仲田 祐、香川 謙)とシネシンポジウム「気管分岐部再建術」(司会、山口 豊、新田澄郎)などが行われた。

第38回総会(1985年、古賀道弘会長)においては、CF Mountainによる招請講演「Current views on the surgical treatment of lung cancer」があり、米国における標準的な肺癌の外科治療戦略とその成績が報告された。手術適応と切除不能の条件、術後の生理学的評価、手術と生存率の考察など詳細な内容であった。5生率では、扁平上皮癌37%、腺癌と大細胞癌27%であったが、小細胞癌では37月以内に全例死亡していることからこの種の癌には手術適応はないことなどが述べられた。病期別には、縦隔リンパ節のmappingをルーチンに用いた近年では、組織型によりT1N0M0は80%~85%であったが、T2N0M0とT1N1M0はやや悪くて、50%~75%であった。II期は、扁平上皮癌45%、腺癌20%で、III期は局所に限局しているもののみが手術適応になり、そのうちでも比較的成績がよいものには、胸壁浸潤例、気管支形成例、痛み以外の症状がない上溝腫瘍、リンパ節転移がintranodalで一側の#4、あるいは#7に限局したN2症例などであった。さらに、開胸して最遠位のN2が陰性であるのでみると、30%程度の成績が期待できるとした。術前術中のリンパ節の診断がとくに重要なことが示された。本総会のシンポジウムでは、「呼吸器疾患の外科と問題」(司会、大田満夫、仲田 祐)が行われた。

第39回総会(1986年、井上 正会長)では、招請講演としてMI Perelmanによる「Surgery of the trachea and bronchi」があり、500例という多数の手術経験に基づいた知見が報告された。シンポジウム「気管・気管支再建手術の基礎と臨床」(司会、石原恒夫、前田昌純)では、創傷治癒からみた気管・気管支再建手術(菊池)、人工気管(清水)、気管再建手術の適応(南条)、気管支再建手術の適応(藤村)、気管支再建手術法(渡辺)などについて報告された。気管の授動範囲は7リング程度までが安全であること、気管の切除可能範囲を超えたものや吻合部に狭窄をきたした症例に対するTチューブの適用、terminal mediastinal tracheostomy、残存肺機能、吻合部被覆の問題などについても検討された。さらに本総会ではパネルディスカッション「肺小細胞癌の外科治療」(司会、末舛恵一、岡田慶夫)が行われた。

第40回総会(1987年、岩 喬会長)では招請講演は、TW Shieldsによる「Surgical therapy for small cell lung cancer」がおこなわれ、シンポジウム「肺癌の集学的治療における外科の役割」(司会、末舛恵一、山口 豊)およびシンポジウム「呼吸器外科臨床における再建手術」(司会、石原恒夫、仲田 祐)などが企画された。

### 3：第41回～第50回「肺癌腫瘍学の進展」

第41回総会(1988年, 新井達太会長)ではシンポジウム「肺癌外科治療の再評価」(司会, 末舛恵一, 山口 豊)が行われ, 「肺癌長期生存例の臨床的背景因子の検討による外科療法の再評価」(渡辺), 「肺癌外科治療の再評価—非定型手術を中心として—」(木村), 「肺癌外科治療の再評価—術後の補助療法は手術成績の向上につながったか?—」(原), 「N2症例の成績と手術適応」(木村), 「N2 III期肺癌症例における術前化学療法(Neoadjuvant chemotherapy)の検討」(西山), 「肺癌に対する気管・気管支形成術の再評価」(古武), 「肺癌外科治療における気管支形成術及び肺動脈形成術の再評価」(綾部), 「肺切除術の operability 判定における肺換気シンチグラム及び運動負荷肺循環動態経側の有用性」(金田)などが発表された。

第42回総会(1989年, 川島康生会長)では, 招請講演は, D Deslauries による「Lung cancer: Reconstruction of the trachea and bronchus」が行われた。過去20年間の38例の管状肺摘除と10年間の72例の管状肺切除の成績からみた適応と合併症などの報告がなされた。パネルディスカッション「肺癌の手術成績はどれほど向上したか?」(司会, 富田正雄, 大田満夫)では, これまでの治療成績に大きな向上はみられないとする報告(於保)や, 一方では「肺癌の手術成績はどれほど向上したか?」で, 最近の治療成績は, 5生率で43.5% (成毛), 39.2% (渡辺), 37% (人見)など, 著しい成績の向上がみられたとする報告が多かった。これらは診断法, 術式, 術後管理, などの進歩によることが大きいと結論されている。

第44回総会(1991年, 城谷 均会長)においては, 招請講演はDJ Mathisen による「The role of tracheobronchoplasty and the management of lung cancer」がなされている。シンポジウムは「予後不良の肺癌に対する評価と対策」(司会, 富田正雄, 人見滋樹)が行われ, 「肺癌切除後の遠隔転移に対する積極的外科治療の意義について」(児玉), 「転移に関する新しい糖蛋白レセプターと, その構造解析, 及び術後肺癌の予後に対する影響と対策」(三宅), 「縦隔鏡による肺癌縦隔リンパ節転移検索と転移陽性非小細胞癌に対する neoadjuvant chemotherapy」(安光), 「原発性肺癌非治療切除例の予後因子の解析と非治療因子別治療法の成績」(木村), 「心・大血管浸潤肺癌に対する評価と対策: 拡大合併切除と姑息的手術の検討」(三井), 「小細胞癌に対するネオアジュバント」(福瀬)などが発表された。

本総会ではこのほかにビデオシンポジウム「気管・気管分岐部の再建」(司会, 正岡 昭, 石原恒夫)が行われている。

第45回総会(1992年, 江口昭治会長)では, シンポジウム「人工材料, 生体材料を用いた呼吸器外科」(司会, 正岡 昭, 藤村重文)とビデオシンポジウム「T4肺癌の外科治療(術式と治療成績)」(司会, 尾形利郎, 山口 豊)が行われた。「T4肺癌の外科治療」では, 「体外循環を利用した T4肺癌手術とその成績」(白日), 「左鎖骨下動脈合併切除, 再建により切除した縦隔進展肺癌」(石井), 「大動脈弓と胸椎体に浸潤した左上葉肺癌に対する補助療法後の外科治療」(中原), 「胸椎浸潤を伴う肺尖部胸壁浸潤癌の手術」(丹羽), 「T4肺扁平上皮癌に対する規管分岐部切除・再建兼大網被覆術」(藤沢), 「胸骨縦切開法による気管分岐部再建」(川原)などの発表があった。

第46回総会(1993年, 小松作蔵会長)では, シンポジウム「心疾患を合併する肺癌手術の適応と手技」(司会, 草川 実, 新田澄郎)が行われた。CABG と肺癌手術を一期的に行うとするもの(札医大: 森下, 東女医大: 毛井, 新大: 大和)と, CABG を先行させるとするもの(阪大: 中原, 日医大: 五味淵, 大阪成人病センター: 児玉)などに分かれて討論がなされた。本総会ではさらにパネルディスカッション「高齢者(75歳以上)の開胸術後管理(心臓, 大血管, 肺, 食道)」(司会, 瀬在幸安, 山口 豊, 元木良一)が行われた。

第47回総会(1994年, 山口 豊会長)で招請講演は, JC van Mourik の「Epidemiology, diagnosis, surgery and mortality of lung cancer in Netherland with reference to Western Europe」で, 過去20年間の1,000例以上の手術例から得られた知見について述べられた。肺癌の予後は最近になってもほとんど変わっていないこと, 予後因子の第一は N 因子であること, 二次癌の発生は 6%程度にみられたこと, 最近開発された胸腔鏡をこれまでに100例にたいして用いたことなどが講演された。シンポジウムは「I 期肺癌切除例の遠隔成績と予後関連因子」(司会, 渡辺洋宇, 加藤治文)が行われた。癌の予後因子として生物学的・分子生物学的因子が取り上げられたのは本学会のシンポジウムでは初めてである。予後因子としては, 癌の脈管侵襲所見のほかに, DNA ploidy pattern, Ki67, 細胞増殖因子 E-カドヘリンなど(小中千守), p53遺伝子の点突然変異, microsatellite probe による replication error や loss of heterozygosity など(千葉), AgNORs 馬場), 核 DNA 量(林), 核 DNA 量と cathepsin B(森永), I 期腺癌での術中の胸腔内洗浄細胞診(吉村)などが報告された。

本総会ではこのほかビデオシンポジウム「呼吸器外科における血行再建」(司会, 人見滋樹, 白日高歩)が行われている。

第48回総会(1995年, 古瀬 彰会長)においては, 教育講演「肺癌の分子病因解析とその応用」(高橋 隆)が行われた。近年の急速な分子生物学的知見の集積が肺癌の分子病因の包括的解析を可能にし, 遺伝子異常のみならず chemoprevention との関連も含めて臨床的な方向へと論じられた。将来の肺癌治療戦略の構築に有用な内容であった。教育講演のほか, シンポジウム「非小細胞原発性肺癌の術後遠隔成績向上への展望」(司会, 吉竹 毅, 藤村重文)が行われた。自己血輸血を行った I 期非小細胞癌の成績が無輸血群よりも成績が良好であったこと(菊池), 癌転移抑制遺伝子 MRP-1/CD9の減少及び異常化に伴う術後遠隔成績への影響(黄)などの報告があった。本総会もうひとつのシンポジウムとして「わが国の胸腔鏡の現状」(司会, 成毛韶夫, 末舛恵一, 武野良仁)がおこなわれた。肺腫瘍に対する胸腔鏡手術では, N0M0の末梢型小型肺癌に適応があるが, リンパ節郭清の面からも適応を検討していく必要性が述べられた(安藤)。

第49回総会(1996年, 人見滋樹会長)においては, 招請講演は WG. Wolfe による“The detection, staging and follow-up of lung cancer using 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography”で, 肺腫瘍の X 線学的な脛側による doubling time と FDG のとりこみの間に相関がみられたこと, PET は腫瘍の良性, 悪性の鑑別や腫瘍のリンパ節転移の診断に極めて有効であったことなどが報告された。パネルディスカッション「胸部悪性疾患に対する分子生物学的診断・治療の現況と展望」(司会, 前田昌純, 土井 修)では, 肺癌の診断や予後因子として, 患者尿中の hCG $\beta$  関連蛋白の  $\beta$ -core-fragment(吉村), E-カドヘリン,  $\alpha$ -カテニン(小川), MPR1, KAI1(足立), nuclear matrix protein(山崎)などが論じられ, 血管内皮成長因子(VDGF)と腫瘍脈管新生の相関性(太田)や発癌過程における K-ras や p53遺伝子の役割などが報告された。シンポジウム「非小細胞癌肺癌手術におけるリンパ節郭清の功罪」(司会, 池田貞雄, 渡辺洋宇)では, 術前縦隔鏡を行うことにより, 検査陰性例では縦隔郭清の必要は認められないこと(安光)や, 縦隔鏡の到達範囲以外の郭清で十分であること(安田)など, 拡大郭清の不必要なことが論じられた一方では, 縦隔のスキップ転移が186例中33例にみられたこと(宮本), 右側肺癌でも拡大郭清が必要なこと(宮元), pN2の生診率が49%程度であることから cN0症例に対するリンパ節郭清の是非を知るためには無作為抽出試験を行う以外に手だてがないこと(矢野), 末梢型肺癌のうち腫瘍径2cm以下の扁平上皮癌では N2であったものは殆どないことや, スキップ転移は腺癌に多い事実などに基づいた縮小手術の妥当性(浅村)などの論議がなされた。

これまで招請講演やシンポジウムなどを中心にしてこの20年間の胸部外科学会における肺癌に対

する研究や診療の歩みについて述べてきたが、当然のことながら一般演題のなかにも注目すべき多くの報告が見出しうる。1985年にはX線無所見の肺門部早期扁平上皮癌の臨床病理学的検討が行われ(永元)、その後症例が集積されて、このような症例には根治的縮小手術が理論的にも可能であることが判明している。

1986年にはQOLの面から検討した肺癌手術成績の発表があった(多田)。1987年には、肺癌に対する胸骨正中切開による広範な縦隔郭清の問題点とその対策が発表された(武、羽田)。同じ術式は1982年のシンポジウムで広野らによっても発表されている。羽田らは拡大郭清術を肺癌の標準的手術として用いて1993年、手術関連死は11.8%と高いが、これらを含めても5生率は、N2症例で右40%、左41%、N3症例では左20%の成績であったと報告した。1992年、画像上経2cm以下の末梢型肺癌に対する区域切除による根治性を検討した演題が発表された(安光)。1993年には右中下葉、左下葉原発肺癌における#12uリンパ節転移が9%にみられたという報告がある(佐藤)。

第50回総会(1997年、川田志明会長)においては、シンポジウム「気管・気管支再建術の進歩」(司会、白日高歩、前田昌純)、ビデオシンポジウム「この症例をどうする(縦隔リンパ節郭清、肺・食道合同)」(司会、門田康正、渡辺 寛)およびパネルディスカッション「肺癌の縮小手術(胸腔鏡手術を含む)」(司会、小林紘一、渡辺洋宇)などが予定されている。

#### 4: おわりに

以上のように、これまでの胸部外科学会における学術発表のなかから招請講演やシンポジウムなどを中心にその肺癌診療における歩みをながめてきた。肺癌診療に当たっては、術前に組織型や病期について正確に診断することが重要なことは当然である。術前の縦隔鏡検査の意義が強調されているのは現在でも変わりはないが、一方では画像診断で十分であるとするものも多く、縦隔鏡検査は今日必ずしも標準的検査法とはなっていない。

手術適応に関しては、T3/T4症例に対しても積極的に手術が行われているが、予後からみると適応は腫瘍の完全摘除が可能であり、かつN0とみられるものに限られる。進行肺癌に対する治療法として、1980年代には集学的治療という治療概念が喧伝されたが、最近ではむしろinduction therapyが重要視されている。N2/N3肺癌の手術成績は少しずつ向上してきているが、今後induction therapyを加えた手術が評価されるようになると考えられる<sup>2)</sup>。

肺癌に対する手術についてこの20年間での進歩の一つは、両側縦隔リンパ節の拡大郭清の意義が認められたことであろう。しかしながらこの術式においては術後合併症発生もまだ高率にみられるため標準化されるにはその克服が必要である。

肺癌に対する手術はこれまで心肺機能や合併症防止対策の観点からも検討され、その安全性が近年次第に向上してきているが、今日ではインフォームドコンセントに基づいて患者のQOLが重視されなければならない。縮小手術は早期扁平上皮癌でその妥当性が認められるもののそれ以外の癌ではその根治性についての医学的根拠に乏しい。胸腔鏡下手術の適用をも含めて根治性を伴った縮小手術の開発は今後極めて重要な課題である。

近年癌の分子生物学的・遺伝子学的知見が集積しているが、肺癌の外科領域でもそれらが応用されている。予後因子としてそれらがシンポジウムに登場してきたのは第47回総会においてである。従来の予後因子に加えてこれらの因子の意義が明らかになれば、肺癌の治療法は個々の症例に応じたきめの細かなものになっていくであろう。

#### 文 献

- 1) 石川七郎, 尾形利郎: 肺癌, 日本胸部外科学会30年の歩み, 早田義博編, 東京, 1977, 日本胸部外科学会, 117-120
- 2) 藤村重文, 渡辺洋宇: N2, N3肺癌の治療 日臨外会誌 57 (8), 1785-1796, 1996