

## 原 著

## 結腸・直腸癌の肺転移切除症例の検討

林雅太郎, 田中俊樹, 竹本圭宏, 原田栄二郎, 都志見貴明,  
上田和弘, 榎 忠彦, 濱野公一

山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学分野 (外科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 結腸癌, 直腸癌, 肺転移, 肺切除

## 和文抄録

1998年1月から2009年6月までに, 結腸癌もしくは直腸癌の肺転移に対し当科で肺切除を施行した21例を対象とし, 臨床像・予後・予後に影響を与えた因子についてレトロスペクティブに検討した。

男性が11例で女性が10例, 肺手術時の平均年齢は66歳であった。原発巣は結腸8例, 直腸13例で, 原発巣の病期はII期7例, IIIA期5例, IIIB期2例, IV期7例であり, IV期7例は全例同時性肺転移症例であった。原発巣手術から肺手術までの期間は, 平均894日であった。同時性症例では, 腸管の手術と肺の手術以外に肝切除を行った症例が2例あった。1回の手術で切除した肺病変の数は最高3個で, 平均1.29個, 大きさは平均19.1mmであった。肺の手術術式は部分切除が14例と最も多く, 区域切除が1例, 肺葉切除が6例であった。左右両肺の部分切除を同時に行った症例も1例あったが, 周術期に大きな合併症を併発した症例はなかった。

遠隔期死亡例7例のうち原病死が5例で, 肺切除後の5年生存率は45.2%であった。肺手術後に再々発が確認された症例は9例で, 部位は肺と肝臓が4例ずつ, 局所再発が1例であった。肺切除後の無再発5年生存率は29.8%であった。背景因子別では経過中に肝転移を認めた8例で累積生存率が低い傾向を認めたが, その他の因子には有意差は認めなかった。

結腸・直腸癌の肺転移症例においては完全切除が

可能であれば良好な予後が期待できるが, 予後規定因子については更なる検討が必要である。

## 緒 言

結腸・直腸癌では, 肺や肝臓への転移巣に対しても積極的に外科治療が行われることが多い<sup>1)</sup>。その理由としては, 結腸癌や直腸癌に対し抗癌剤の著効例は多くなく, 一方で転移巣の切除により良好な経過をたどる症例が多いことなどが考えられる。高齢化が進み, 超高齢者の手術も年々増加している。どのような症例で手術により良好な予後が期待出来るのか, より正確な予後の予測が手術適応の決定に不可欠になってくると思われる。

今回我々は自験例を整理し, 患者背景・予後・予後を規定する種々の因子について検討を行った。他施設の報告と比較しつつ, 文献的考察を加え報告する。

## 方 法

1998年1月から2009年6月までに, 結腸もしくは直腸癌の肺転移に対し当科で肺切除を施行した21例を対象とし, 患者背景・予後・予後を規定する因子についてレトロスペクティブに検討を行った。

原発巣と肺転移巣が同時期に発見された症例は同時性症例とし, 実際には手術日に多少のずれがあったとしても, 原発巣手術から肺手術までの期間は0日とした。CTなどの画像で再々発が確認出来た日を再々発日とし, 初回肺手術を受けた日からの日数

を計算した。累積生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、Logrank検定にて $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。累積生存率の算出時には、死亡は全死亡とした。臨床病理学的事項は、大腸癌取り扱い規約第6版に従った<sup>2)</sup>。

結 果

表1に、患者背景を示す。男性が11例、女性が10例であった。肺手術時の年齢は49歳から84歳で、平均66歳であった。原発巣は結腸が8例（盲腸1例・S状結腸7例）、直腸が13例であった。原発巣の病期は、II期7例、IIIA期5例、IIIB期2例、IV期7例であり、IV期7例は全例同時性肺転移症例であった。原発巣の組織学的分化度は、高分化3例、中分化17例、低分化1例であった。原発巣の組織学的静脈浸潤では、v0が5例、v1が10例、v2が3例、v3が3例であった。原発巣手術から肺手術までの期間は、異時性症例14例において、平均894日（363日～1620日・中央値795日）であった。同時性症例においては、腸管の手術と肺の手術を行った症例が5例、腸管・肺・肝臓の手術を行った症例が2例であった。異時性症例14例では腸管の手術後に肺の手術を行った症例が9例、腸管の手術後に肝臓の手術を行い、その後に肺の手術を行った症例が4例、腸

管・局所再発・肺の順番に手術を行った症例が1例であった。1回の手術で切除した肺病変数は最高3個で、平均1.29個であった。肺病変の直径は最小で6mm、最大で50mm、平均19.1mmであった。肺の切除術式は部分切除が14例と最も多く、区域切除が1例、肺葉切除が6例であった。両側肺の部分切除術を同時に行った症例も1例あったが、周術期に大きな合併症を併発した症例はなかった。

21例中7例が死亡し、原病死は5例であった。他の2例の死因は、急性心筋梗塞と肺炎であった。肺切除後の累積生存率は、5年で45.2%であった（図1）。肺手術後に再々発が確認された症例は9例で、再々発部位は肺が4例、肝臓が4例、腹腔内局所再発が1例で、肺切除後肺内再発率は19%（4/21）であった。肺切除後の無再発生存率は、5年で29.8%であった（図2）。背景因子別の生存率は、経過中に肝転移を認めた8例では、肝転移のなかった13例と比較して累積生存率が低い傾向を認めた（5年生存率：20.0% vs 65.6%,  $p = 0.067$ , 図3 a）。しかし、同時性症例7例と異時性症例14例の間に生存率の差はなく（5年生存率：27.8% vs 50.6%,  $p = 0.521$ , 図3 b）、肺病変数（単発群16例 vs 複数群5例；5年生存率：34.5% vs 75.0%,  $p = 0.376$ , 図3 c）、肺の手術術式（部分切除群14例 vs 区域切除以上群7

表1 患者背景

性別	男性	11例	女性	10例
肺手術時の年齢	66.3±10.5歳 (49歳～84歳)			
原発巣	結腸	8例	盲腸	1例
	直腸	13例	S状結腸	7例
原発巣のstage	stage	I	0例	
		II	7例	
		IIIA	5例	
		IIIB	2例	
		IV	7例 (全て同時性肺転移症例)	
原発巣の組織学的分化度	高分化	3例		
	中分化	17例		
	低分化	1例		
組織学的静脈浸潤	v0	5例		
	v1	10例		
	v2	3例		
	v3	3例		
	原発巣術後から肺手術までの期間	同時性	7例	平均894日
	異時性	14例	(363日～1620日・中央値795日)	
手術の順序	腸管	→	肺	9例
	腸管	→	肝臓	4例
	腸管	→	局所	1例
	腸管	→	肺	5例
	肺	→	腸管	2例
	腸管	→	肝臓	2例
	肝臓	→	腸管	2例
	肺	→	腸管	2例
	腸管	→	肝臓	2例
	肝臓	→	腸管	2例
肺病変数	平均	1.29個 (1個～3個)		
肺病変の最大径	19.1±11.9mm (6mm～50mm)			
肺の手術内容	部分切除術	14例		
	区域切除術	1例		
	肺葉切除術	6例		

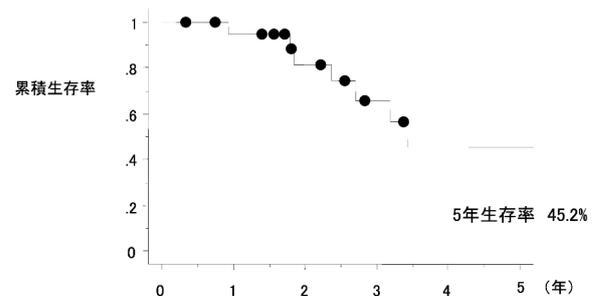


図1 肺切除後の累積生存率

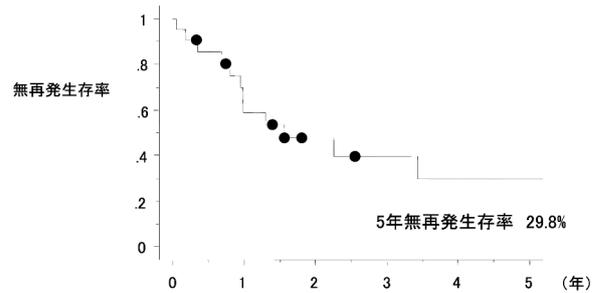


図2 肺切除後の無再発生存率

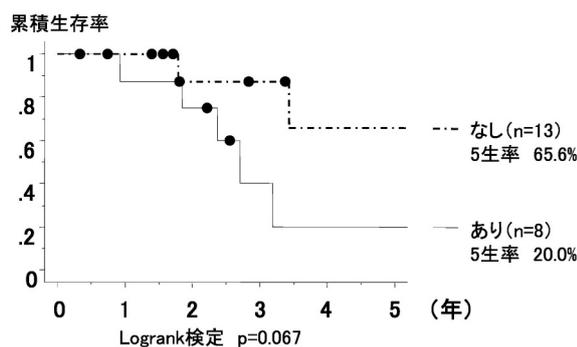


図3a 背景因子別累積生存率・肝転移の有無

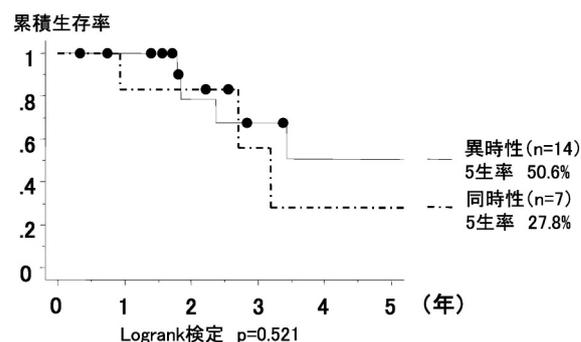


図3b 背景因子別累積生存率・同時性or異時性

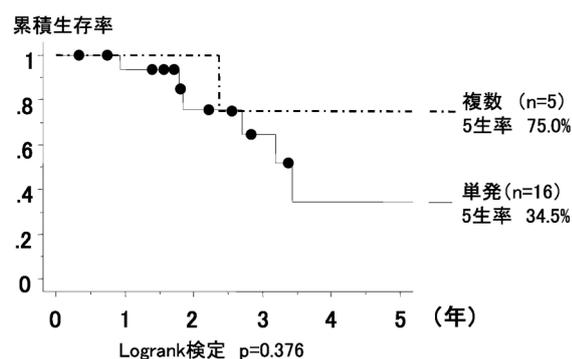


図3c 背景因子別累積生存率・肺病変の個数

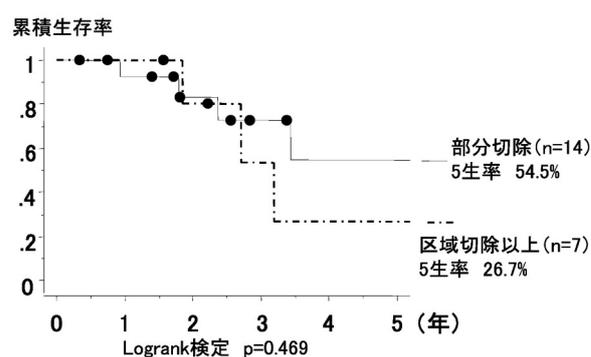


図3d 背景因子別累積生存率・肺の手術術式

例：5年生存率：54.5% vs 26.7%,  $p=0.469$ , 図3d) による検討でも、生存率に差を認めなかった。その他、性別（男性vs女性）、年齢（65歳以下vs66歳以上）、原発巣（結腸vs直腸）、肺転移巣の大きさ（19mm以下vs20mm以上）についても有意差はなかった。

## 考 察

大腸癌治療ガイドライン2009年版では、大腸癌の肺転移に対する肺切除の適応基準を、①耐術可能、②原発巣が制御されているか制御可能、③肺転移巣を遺残なく切除可能、④肺外転移がないか制御可能、⑤十分な残肺機能があること、としている。また、切除不能肺転移で全身状態が一定以上に保たれる場合は全身化学療法を考慮し、全身状態が不良な場合は適切なbest supportive careを行う、としている<sup>3)</sup>。当科においても、このガイドラインとほぼ同じ適応基準で手術を行ってきた。その結果、肺転移切除後の累積生存率は5年で45.2%であり、他施設の報告<sup>1)</sup>と同等な成績をあげている。ただ実際には、ガイドラインの適応基準は満たしていても、手術適応か否かの判断に困る患者に遭遇することもある。若年で心肺機能の正常な患者であれば、再々発のリスクが

高そうであっても、肉眼的完全切除を目指して何度でも手術を勧めたくなる。逆に超高齢者では、耐術可能と判断されたとはいっても、強く手術を勧めるには抵抗がある。多くの信頼性の高い予後規定因子が判明していれば、個々の症例に対する最も効率的な治療法が選択できると思われる。

肺切除後の予後を規定する因子として、原発巣のリンパ節転移程度、原発巣の分化度、再発までの期間、肺転移の個数、肺転移の最大径、術前CEA値、肺門・縦隔リンパ節転移の有無、十分な切除断端の確保などが報告されている<sup>1, 4, 5)</sup>。我々も、原発巣の分化度、再発までの期間、肺転移個数、肺転移最大径について検討したが、生存率に有意差は認めなかった。これらの因子は他施設の報告にあるCEA値などと同じく腫瘍の生物学的特性を反映する因子であるため、予後に差を認めてもよさそうである。予後に有意差を認めなかった理由としては症例数の少なさが考えられるが、実際のところこれらの予後規定因子に対しては、まだ一定の見解が得られていないのが現状である。しかし唯一、肺門・縦隔リンパ節への転移は、絶対的な予後不良因子であるとの報告がある<sup>6-7)</sup>。リンパ節転移の有無はPET-CTなどである程度判断可能であるが、もし転移があった場

合にはどうするべきであろうか。手術適応外なのか、それとも肺葉切除術と縦隔リンパ節郭清で予後が改善するのだろうか。腫瘍径の大きなものでは肺門・縦隔リンパ節転移の可能性が高いため、肺葉切除術と縦隔リンパ節郭清を考慮すべきとの報告<sup>1)</sup>はあるが、予後の改善が期待できるほどのものではない。我々の施設では、部分切除術が可能な症例では部分切除術を行っているが、肺門付近の病変や病変が大きな症例では、区域切除術や肺葉切除術を行っている。縦隔リンパ節の郭清は行っていない。今回の我々の検討でも、手術術式（部分切除群vs区域切除以上群）による予後の差はなかった。肺転移の切除時には、切除断端が陰性であれば、原発性肺癌のように肺葉切除術は行わず、部分切除を主とした縮小手術を行うのが一般的である。今後の再々発の可能性を考えて、極力肺機能を温存するのがその目的であるため、肺葉切除術と縦隔リンパ節郭清を行うのには、かなりの抵抗がある。更なる検討が必要な、重要な問題である。

我々の検討では、累積生存率は5年で45.2%であったが、無再発生存率は5年で29.8%であった。つまり、初回の肺手術後に再々発する症例も多いが、その多くが更なる手術により長期生存可能ということである。我々の検討では、経過中に肝転移を伴った症例では、多くの場合肝転移巣を切除しているにも関わらず生存率が低下する傾向を認めた。その原因を解明する術はないが、一般的には肝臓と肺の複数臓器に転移を認めても、両者とも切除が可能であれば切除を行うべきであり、ただ単に肝転移があるだけでは予後に影響しないとされている<sup>8-10)</sup>。肝転移であれ肺転移であれ、完全切除を目指して可能な限り、何度でも手術を行うことが推奨されている。

新規の抗癌剤や分子標的薬剤などが次々と出現し、定位集光照射やラジオ波焼灼術などの新しい技術も確立されている。しかし現時点では、手術の果たす役割はまだ大きいと考える。詳細な検討を積み重ね、症例ごとに最適な手術を選択できるようにしたい。

## 結 語

結腸・直腸癌の肺転移症例においては、完全切除が可能であれば良好な予後が期待できるが、予後規

定因子についての更なる検討が必要である。

## 引用文献

- 1) 齋藤 元, 南谷佳弘, 田口幸生, 中川 拓, 小川純一. 大腸癌肺転移に対する外科治療. 胸部外科 2003; 56: 35-40.
- 2) 大腸癌取り扱い規約. 大腸癌研究会編, 第6版, 金原出版株式会社, 東京, 1998.
- 3) 大腸癌治療ガイドライン. 大腸癌研究会編, 2009年版, 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- 4) Koga R, Yamamoto J, Saiura A, Yamaguchi T, Hata E, Sakamoto M. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 643-648.
- 5) 河内利賢, 呉屋朝幸. 転移性肺腫瘍の治療 肺転移. 消化器外 2009; 32: 951-954.
- 6) 米山重人, 宇根良衛, 伊藤美夫, 小池能宣, 今裕史, 佐々木彩実. 大腸癌肝肺転移再切除例の検討. 日消外会誌 2006; 39: 133-138.
- 7) Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M. Pulmonary metastectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thrac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1007-1013.
- 8) Yano T, Shoji F, Maehara Y. Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today* 2009; 39: 91-97.
- 9) 村上英嗣, 緒方 裕, 赤木由人, 石橋生哉, 笹富輝男, 白水雄. 大腸癌の同時性, 異時性肝・肺転移に対する外科治療の成績と問題点. 日本大腸肛門病会誌 2009; 62: 77-81.
- 10) Takahashi S, Nagai K, Saito N, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Nishimura M, Yoshida J, Kinoshita T. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 186-192.

## Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer

Masataro HAYASHI, Toshiki TANAKA,  
Yoshihiro TAKEMOTO, Eijiro HARADA,  
Takaaki TSUSHIMI, Kazuhiro UEDA,  
Tadahiko ENOKI and Kimikazu HAMANO

Surgery and Clinical Science (Surgery I.) ,  
Yamaguchi University Graduate School of  
Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi  
755-8505, Japan

### SUMMARY

We conducted a retrospective study investigating the clinical features, prognoses and prognostic factors of 21 patients who underwent resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

There were 11 men and 10 women, with an average age of 66 years old. The average interval between the primary and secondary operations was 894 days. Fewer than three lung tumors were resected at each operation, the average number of tumors was 1.29, and the average dimension was 19.1mm. Fourteen patients underwent partial resection of the lung, 1 underwent segmentectomy, and 6 underwent lobectomy. One patient underwent partial resection of both lungs simultaneously. There were no major complications in the perioperative period.

Five of the seven late deaths were cancer-related, and the 5-year survival rate after lung resection was 45.2%. Nine patients suffered recurrence : in the lungs in four, the liver in four, and locally in one. The disease-free 5-year survival rate after lung resection was 29.8%. The overall survival of eight patients with liver metastases was poor, but there were no other significant factors. These findings suggest that a better prognosis can be achieved by performing complete resection of lung metastases, although further investigation of prognostic factors is necessary.