

呼吸器外科診療における昨今の動向*

齊藤 元

岩手医科大学医学部, 呼吸器外科学講座教授

(Received on July 3, 2021 & Accepted on July 15, 2021)

要旨

肺がんにおける外科治療対象の多くは非小細胞肺がんである。その標準術式は肺葉切除(+肺門・縦隔リンパ節郭清)であるが、早期発見は切除率向上による予後改善を目指すのみならず、積極的縮小手術が可能な症例では肺切除容量の減少・QOL維持にもつながる点で極めて重要である。手術適応は、「腫瘍学的適応」と「耐術能」で評価される。進行肺がんの腫瘍学的手術適応は臨床病期 IIIA の一部(縦隔リンパ節転移が単一領域)までと

する施設が多い。また切除肺容量に準じた呼吸機能を失うという必然性から、耐術能評価には呼吸機能検査が重要であり、術後致命的合併症低減のため喫煙者では術前からの適切な禁煙期間設定を要する。日常診療では肺炎随伴性胸水をしばしば経験するが、一部は遷延化・重症化し、膿胸へ移行し致命的病態へ進展する場合がある。発症時期に応じた適切かつ早急な処置を必要とすることがあるため、注意を要する。

Key words : lung cancer, surgery, parapneumonic pleural effusion

I. はじめに

20 世紀中頃から社会・生活環境の変化とともに、日本人における死亡原因の上位は炎症性疾患から悪性新生物にとってかわった。呼吸器外科領域でもその治療対象は、抗酸菌をはじめとする炎症性疾患への外科治療から腫瘍性病変に対する外科治療に大きく変遷した。今回は呼吸器外科診療の中心となる原発性肺がんの中でも非小細胞肺がんに関する総説、およびいまだに第一線の実臨床現場で判断に難渋する炎症性疾患、特に肺炎随伴性胸水と膿胸に関して概要を提示する。

II. 肺がんの疫学

昨今の部位別がん統計によると、肺がんは死亡率第 1 位、罹患率第 3 位と、その克服に力を注ぐべき疾患で、「5 大がん」の 1 つとされている¹⁾。肺がんの組織型は、①「非小細胞肺がん」(腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、など)、②「小細胞がん」、に大きく分類され、外科的治療対象の多くは「非小細胞肺がん」である(以下、「肺がん」)。日本胸部外科学会学術統計(2020 年)によると、2017 年の本邦における肺がん手術件数は 44,140 件/年であり、年々増加傾向にある(図 1)²⁾。一方、肺がん診療において手術可能なケースは約 30%程度にとどまり、耐術能に乏しく切除困難な場合もあるが、切除不能進行がんの状態で見られることも多い。それゆえ、検診などによる早期発見は極めて重要な位

Corresponding author: Hajime Saito
hasaito@iwate-med.ac.jp

* 令和 3 年 7 月 4 日に岩手県盛岡市において開催された第 146 回岩手医学会総会における特別講演 II.

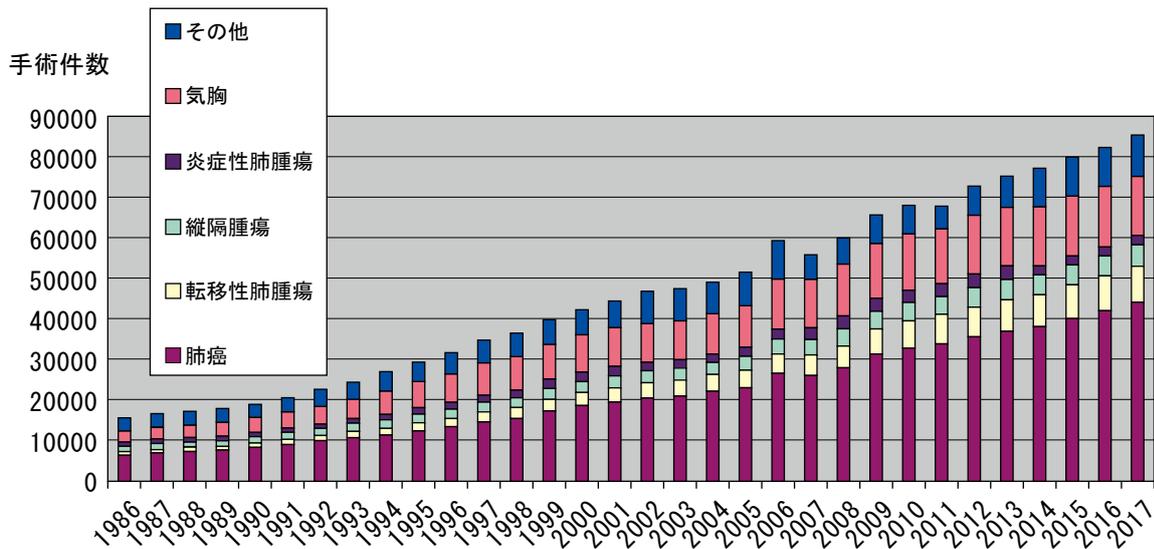


図 1. 本邦における呼吸器外科手術件数推移
(文献 2 より引用. 一部改変)

置づけにあると考えられる。なお肺がん診療におけるこれまでの取り組みの中で、近年における薬物療法の進歩はめざましく、結果的にその死亡率は徐々に低下しており³⁾、現在に至るまでの先人の医療努力が、ある一定の効果を示していることは広く知られている。

III. 早期肺がん

1. 早期発見

肺がんは、「手術で根治が期待できる臨床病期では無症状」という特徴を有するため、その早期発見は極めて重要である。2011年に報告された米国での肺がんCT検診による大規模比較試験 (n = 53,454) では、検診後5年内の肺がん死亡率をCT検診群と胸部単純写真群とで比較した結果、低線量CT検診群で20%の死亡率減少効果があるとしている⁴⁾。

一方、20世紀末より画像診断技術が飛躍的に向上し、すりガラス陰影 (ground-glass opacity nodule: GGN) を伴う早期の高分化型腺がんが多く発見されるようになった。これら GGN はそれ自体症状が無いいため、併存症の画像フォロー中に偶然発見されることがほとんどである。微

小肺結節はすりガラス陰影部分と充実性部分の比率により、完全すりガラス陰影 (pure GGN)、部分充実すりガラス陰影 (part solid GGN)、充実性結節 (solid nodule)、の順でその悪性度が評価され、すりガラス陰影部分の占める割合が多いほど (= 充実成分の占める割合が少ないほど) 進行が緩徐で悪性度も低いことが知られている^{5,6)}。これらの先行研究により、現在の肺がんCT検診ガイドラインでは、「10 mm以上の充実性結節」、「すりガラス陰影 15 mm以上」、「部分充実すりガラス陰影の充実成分が5 mm以上」のいずれかに該当する肺結節に対して、組織診断を推奨するとしている (図 2)⁷⁾。

2. 縮小手術

肺がんの標準術式は肺葉切除 (+ 肺門・縦隔リンパ節郭清) であり、肺を切除することにより、切除肺容量に応じた呼吸機能を失う治療である。肺切除対象となる臨床病期の患者は、肺がんによって引き起こされる臨床症状は乏しく、多くは無症状である。むしろ肺切除することで術後は呼吸機能が低下するため、肺切除後の満足度は低く、まったく治療の実感が伴わないのが現実である。実際、肺切除そのものが予

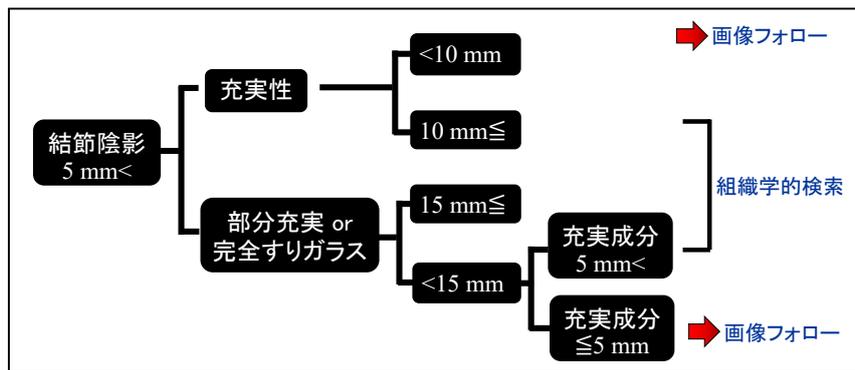


図 2. 低線量 CT による肺がん検診の肺結節判定基準と経過観察の考え方 (文献 7 より引用. 一部改変)

表 1. 臨床病期 N2-III A の分類 (文献 10 より引用. 一部改変)

III A-1	最終病理診断で N2 が判明	
III A-2	術中診断で single station N2 が判明	局所
III A-3	術前診断で single station N2 が判明	
III A-4	術前診断で multiple station N2 が判明 術前診断で bulky N2	全身

後に悪影響を及ぼすといった報告もある⁸⁾。これらの背景からも、いかに肺切除量を少なく、かつ根治が望める理想的な低侵襲手術の至適治療限界について長年模索が続いていた。

近年、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 主導の早期肺がんへの臨床試験が進行しており⁹⁾、近く「積極的縮小手術」における非劣勢試験の結果が明らかとなる見込みである。その対象は、腫瘍径 20 mm 以下、末梢性、画像上リンパ節腫大の認められない臨床病期 IA2 までの早期肺がんに限られる。標準手術である肺葉切除に対して、これらの積極的縮小手術、具体的には肺区域切除 (JCOG 0802) あるいは肺部分切除 (JCOG 0804) の予後の非劣勢が証明されれば、対象症例に縮小手術を行うことで、肺切除容量低減による呼吸機能の温存が可能となり、それに伴う QOL の維持が期待される。

つまり肺がんの早期発見とは、①進行がんになる前の根治切除可能な肺がんを拾い上げ、切

除率向上による予後改善を目指すのみならず、②縮小手術が可能な早期肺がんを発見することで、縮小手術による肺切除容量の減少、結果的に QOL 維持にもつながるといった、2つの利点があげられる。

IV. 進行肺がん

肺がんを取り除くために呼吸機能を損失するといったトレードオフの関係にある肺切除の手術適応は、①腫瘍学的適応 (手術による治療効果が期待できる)、②耐術能 (手術に耐えられ、日常生活も送れる)、の2つの条件が双方とも適合することであり、これらがクリアされて初めて治療選択肢となりうる。

1. 腫瘍学的適応

本条件は、肺がん診療ガイドラインでもグレーゾーンとなっており施設の裁量にゆだねられているが、臨床病期 III A の一部まで (single station N2 まで) (表 1)¹⁰⁾ を手術適応とする



図3. 肺がんの進行度と切除対象病期

表2. 肺切除周術期における禁煙期間と合併症・死亡率

報告者	報告年	試験デザイン	N	概要
Nakagawa M ¹⁶⁾	2001	後ろ向きコホート	288	4週間以上の禁煙で合併症率低下
Mason DP ¹⁷⁾	2009	前向きコホート	7,990	4週間以上の禁煙で死亡率低下
Lugg ST ¹⁸⁾	2017	前向きコホート	462	6週間以上の禁煙で合併症率低下
Fukui M ¹⁹⁾	2019	後ろ向きコホート	666	長い禁煙ほど合併症率低下

施設が多い(図3)。先行研究により「縦隔リンパ節転移が単一領域(single station N2)」に留まる症例では、切除により5年生存率40-50%と報告されている^{11,12)}。それに対して「縦隔リンパ節転移が多領域(multiple station N2)」は予後が悪く、切除そのものが可能であっても手術単独による根治は期待できず、全身病として薬物療法が必要であると考えられる。なお呼吸器外科領域ではCTなどによる画像診断上、短径10mm以上のリンパ節腫大の場合、リンパ節転移を疑わせる所見として評価している^{13,14)}。

2. 耐術能

併存症による病態のリスクや既存の予備能が総合的に評価されるが、その中でも術前呼吸機能が最も重要である。術後のQOLを決定づける術後呼吸機能減少量は切除肺容量に準ずるため、術前呼吸機能検査によって、術後予測呼吸機能を計算し評価する。多項目の呼吸機能因子で検討するが、特に術後予測1秒量(predicted

postoperative-forced expiratory volume in 1 second: ppo-FEV₁) および術後予測%肺拡散能(predicted postoperative % diffusion capacity of the lung for carbon monoxide: ppo-%D_{LCO})の値が重要とされている¹⁵⁾。これらが低値の場合は術後低肺機能となる可能性が高く、その手術適応評価は慎重とし、多くは手術以外の治療選択肢の検討が必要となる。

V. 肺がん術後合併症低減に向けて

肺がん周術期死亡原因の50%以上は術後肺炎(細菌性肺炎、間質性肺炎急性増悪、ARDS含む)である²⁾。それゆえ術後肺炎の予防は、肺がん周術期死亡率の低減に直結する。術前より予防可能となる肺炎危険因子に「喫煙」があげられる¹⁵⁾。術後肺炎リスクにおいて、喫煙者は非喫煙者の5~10倍のリスクを有し、術前禁煙期間が長ければ長いほど肺炎リスクは低減するため(表2)¹⁶⁻¹⁹⁾、喫煙者に対して当科では約8週間の禁煙期間を目標としている。概ね、自覚を

表 3. 肺炎随伴性胸水の分類 (文献 21, 22 より引用, 一部改変)

カテゴリー	胸水量, 胸腔内性状	胸水 pH	胸水細菌	胸腔ドレナージ
1	<10 mm	and NA	and NA	不要
2	10 mm ≤, 胸腔 1/2	and pH 7.2 ≤	and negative	不要 or 要
3	胸腔 1/2 ≤ 被胞化 胸膜肥厚	or pH <7.2	or positive	要
4	膿胸		pus	要

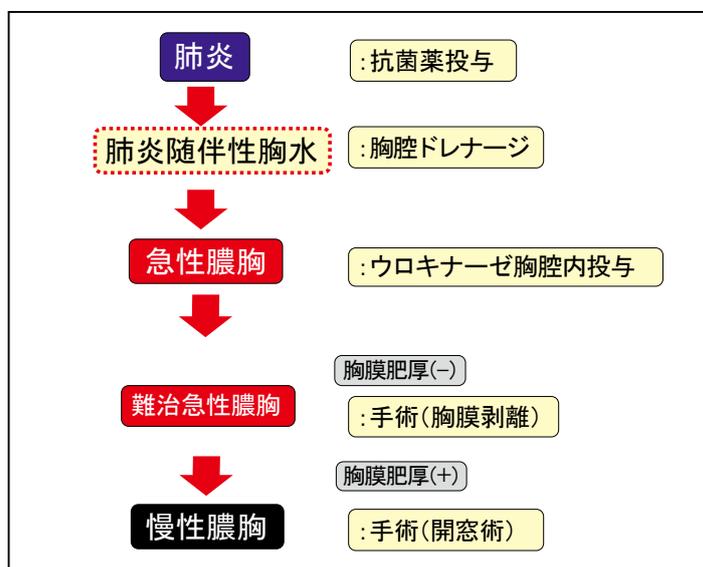


図 4. 肺炎から膿胸への進展形式と代表的治療選択肢

持って内科初診時で禁煙を開始していれば、術前精査期間中の禁煙継続も含め、結果的に禁煙期間のためだけに手術に至るまでの治療遷延となるケースは少ない。

VI. 肺炎随伴性胸水 (parapneumonic pleural effusion: PPE) と膿胸

肺炎に伴う胸水貯留 (PPE) は実臨床現場でしばしば経験する。多くは問題なく軽快するが、一部は遷延化し、重症例では膿胸へ進展する場合がある^{20, 21)}。PPE 重症度カテゴリー (表 3) のカテゴリー 2 度までであれば、胸腔ドレナージで軽快する可能性が高い。一方、遷延化して

PPE カテゴリー 3 度、つまり急性膿胸に進展した場合は、胸腔ドレナージのほか、ウロキナーゼ投与²²⁾、症例に応じては手術も考慮する必要がでてくる (図 4)。急性膿胸は、さらなる遷延化によって慢性膿胸 (PPE カテゴリー 4 度) に進展する可能性があるが、慢性膿胸となると治療期間および死亡率は急性膿胸に比較にならないほど不利となるため、発症からいかに早く適切な治療までたどり着き、慢性膿胸への進展を防ぐかといった、時間との闘いになる (図 5)。当院ではこれら一連の治療を、呼吸器内科と連携をとりながら行っている。

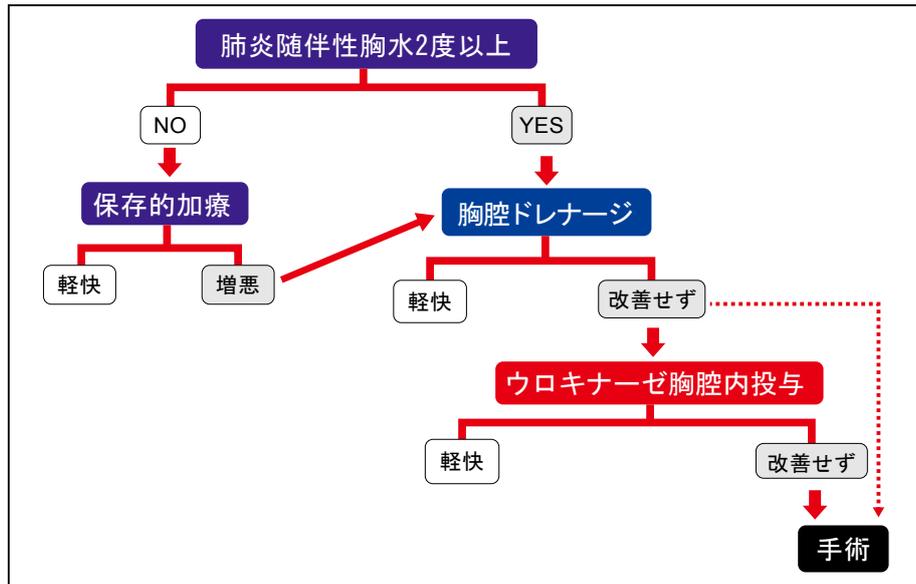


図 5. 肺炎随伴性胸水における治療戦略

VII. おわりに

以上，呼吸器外科領域における肺がんおよび肺炎随伴性胸水の概要について述べた。なお，これらは本稿を執筆した時点でのエビデンスである。今後の医療技術の進歩により，将来的には外科治療の低侵襲化がさらに進展してくれることを期待している。

利益相反：著者には開示すべき利益相反はない。

References

- 1) 国立がん研究センター：がん情報サービス 2021. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Shimizu H, Okada M, Tangoku A, et al.: Thoracic and cardiovascular surgeries in Japan during 2017. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **68**, 414-449, 2020.
- 3) Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al.: The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* **383**, 640-649, 2020.
- 4) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* **365**, 395-409, 2011.
- 5) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al.: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* **75**, 2844-2852, 1995.
- 6) Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al.: Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *Am J Roentgenol* **174**, 763-768, 2000.
- 7) 日本CT検診学会：肺がんCT検診ガイドライン 2017. https://www.jscts.org/index.php?page=guideline_index
- 8) Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, et al.: Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* **41**, e81-86, 2012.
- 9) Nakagawa K, Watanabe SI, Kunitoh H, et al.: The Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: past activities, current status and future direction. *Jpn J Clin*

- Oncol **47**, 194-199, 2017.
- 10) **Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, et al.**: American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest **132**. 243S-265S, 2007.
 - 11) **Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al.**: Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. Lung Cancer **34**, 29-36, 2001.
 - 12) **Keller SM, Vangel MG, Wagner H, et al.**: Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg **128**, 130-137, 2004.
 - 13) **Orlowski TM and Szczesny TJ**: Surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. Lung Cancer **34**, S137-143, 2001.
 - 14) **Robinson LA, Wagner H Jr and Ruckdeschel JC**: American College of Chest Physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest **123**, 202S-220S, 2003.
 - 15) 日本呼吸器外科学会：肺がん手術症例に対する術前呼吸機能評価のガイドライン 2021.
<http://www.jacsurg.gr.jp/committee/riskappraisal.pdf>
 - 16) **Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, et al.**: Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. Chest **120**, 705-710, 2001.
 - 17) **Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al.**: Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. Ann Thorac Surg **88**, 362-370, 2009.
 - 18) **Lugg ST, Tikka T, Agostini PJ, et al.**: Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. J Cardiothorac Surg **12**, 52, 2017.
 - 19) **Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, et al.**: Importance of Smoking Cessation on Surgical Outcome in Primary Lung Cancer. Ann Thorac Surg **107**, 1005-1009, 2019.
 - 20) **Koegelenberg CF, Diacon AH and Bolliger CT**: Parapneumonic pleural effusion and empyema. Respiration **75**, 241-250, 2008.
 - 21) **Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al.**: Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. Chest **118**, 1158-1171, 2000.
 - 22) **Nakagawa T, Konno H, Sasaki T, et al.**: Intracavitary instillation of urokinase for empyema and parapneumonic pleural effusion. Jpn J Chest Surg **24**, 77-85, 2010.