

## 原発性肺癌手術における 組織学的切除断端陽性例の検討

Studies on Lung Cancer Patients  
with Microscopic Residual Tumor at the Resected Margin

小川純一・岩崎正之・井上宏司・正津 晃

**要旨：** 原発性肺癌切除例で、肺葉切除ないしは一側肺全摘に縦隔郭清を伴うR<sub>2</sub>の手術を行い、術後組織学的に切除断端が陽性であった22例を検討した。気管支断端陽性16例では放射線照射により局所再発は抑え得る可能性があり、断端の粘膜や傍気管支周囲結合組織浸潤例では、放射線照射により長期の生存が期待できる。しかし断端のリンパ管、血管内浸潤を示すものはリンパ節転移陽性例が多く、遠隔転移で癌死する予後不良例が多かった。左房、肺動脈、大動脈、心膜、胸壁などの断端陽性6例は気管支断端例に比べて予後不良で、遠隔転移で癌死する例が多かった。

〔肺癌 30(1) : 19~25, 1990〕

**Key words :** Lung cancer, Microscopic residual tumor, Prognosis.

### はじめに

原発性肺癌治療の第一選択が腫瘍の完全切除を目指した外科療法であることは疑問の余地がない。腫瘍を残存する姑息手術は一般に意義が少ないと考えられているが、肉眼的に完全切除を行ったつもりでも、術後固定標本で切除断端に組織学的な腫瘍が残存する非治癒手術に終わった場合、予後や治療に関して肉眼的に腫瘍が残存する場合と同様に考えてよいかどうかは疑問である。そこで肺葉切除ないしは一側肺全摘に縦隔郭清を伴うR<sub>2</sub>の手術を行い、組織学的にのみ腫瘍が残存した症例を予後を中心に検討した。

### 対 象

昭和63年までに切除を行った原発性肺癌症例のうち、R<sub>2</sub>の手術を行い、術中肉眼的に治癒手術と思われたが、術後固定標本で切除断端に組

織学的な腫瘍の遺残が認められた22例を対象とした。対照として同時期に同じR<sub>2</sub>の手術を行ない、腫瘍の残存がなかった切除断端陰性例(即ち治癒手術例)、ならびに肉眼的に腫瘍が残存した例や播種、肺内転移例(即ち非治癒手術例)を取上げた。

### 方 法

組織学的な切除断端の検索方法は、標本をホルマリンで固定後、気管支断端ではこれを輪切りにし、隣接臓器合併切除例ではこの部分を短冊状に切り、切除面における腫瘍の有無を観察した。迅速標本作成は術中肉眼的に腫瘍の遺残が疑われた場合に全例行ない、切除面に色素を塗布して断端を鏡検した。また切片の一部を固定標本用に残しておき、迅速標本の結果と比較した。22例のうち6例は術中切除断端の迅速標本が陰性であったが、永久標本で陽性と判明し

たもの、4例は迅速標本で陽性であったため、術中可能なかぎり断端の切除を加えて肉眼的に完全切除と判断したもの、残りの12例は術者の判断で肉眼的に腫瘍の残存はないと考えたものである。

肺癌原発巣の最大腫瘍径は切除標本をホルマリンで固定後、割を入れ、腫瘍径を3方向で測定してその最大のものとした。中枢気管支発生で腫瘍型となっていないものは気管支壁に沿った長さを測定し、最大径とした。

術後再発の時期は胸部X線写真、CT、スキャン、細胞診、生検などにより確認された時点とした。再発形式は術側胸腔内のリンパ節転移や癌性胸水などで再発がみられたものを局所再発とし、術側の胸腔外に再発がみられたものを遠隔転移とした。ただし肺内転移例は手術側にみられた場合でも遠隔転移とみなした。

生存率はKaplan-Meier法で算出し、検定はCox-Mantel法で行った。

## 結 果

### 1. 症例の背景 (Table 1)

昭和63年までの全肺癌切除例は315例で、組織学的切除断端陽性例は22例、7%を占めた。腫瘍遺残部位別にみると、気管支断端が16例、肺動脈断端が2例、大動脈、左房、胸壁、心膜断端が各1例で、気管支断端陽性例が大部分であった。気管支断端陽性16例のうち2例は気管支壁に沿う肺動脈断端にも腫瘍の残存が重複していたが、その他は1カ所のみであった。性別では男性20例、女性2例、年齢は42才から74才、平均60.3才であった。組織型は扁平上皮癌15例、腺癌7例、術後TNM分類ではSTAGE 1が2例、STAGE 2が5例、STAGE 3<sub>a</sub>が11例、STAGE 3<sub>b</sub>が4例である。術式は肺葉切除が15例、一側肺全摘が7例で、全例縦隔リンパ節の郭清を施行した。術後の補助療法は16例に放射線照射を、11例に化学療法を施行した。放射線は1症例当たり40~60Gy、平均47Gyを照射した。化学療法は昭和58年前半まではMMC、5-FU、Cyclophosphamideを投与し、後半からはCDDPを中心に投与した。手術死はなく、術後気

**Table 1.** Background of 22 cases with microscopic residual tumor on the resected margin.

	No. of patients
Site of residual tumor	
bronchial margin	16
pulmonary artery	2
aorta	1
left atrium	1
chest wall	1
pericardium	1
Sex/Age	
Male	20
Female	2
Age	42~74(mean 60.3)
Histology	
squamous cell carcinoma	15
adenocarcinoma	7
Stage	
1	2
2	5
3a	11
3b	4

管支瘻を起こしたものが2例あった。

### 2. 術後再発 (Table 2)

局所再発は3例、遠隔転移は12例、再発なしが7例であった。腫瘍遺残部位別にみると気管支断端陽性例は局所再発が1例、遠隔転移が8例(骨3例、脳2例、肺1例、皮膚1例、詳細不明1例)、再発なしが7例であった。気管支断端以外の陽性例は肺動脈、左房の各1例が局所再発、他の4例は遠隔転移(骨2例、脳1例、肝臓1例)で、全例が再発していた。これを術後の放射線照射の有無でみると、局所再発3例中2例は放射線照射非施行例であり、1例は放射線照射を行ったが、放射線照射を加えた16例中、局所再発を認めたものはこの1例のみであった。N因子別にみると遠隔転移12例中8例がN<sub>2</sub>症例であったのに対し、再発のなかった7例中N<sub>2</sub>は1例のみで、5例がN<sub>0</sub>であった。最大腫瘍径は再発例では半数が径41mm以上であったが、再発のなかった例では40mm以下が多かった。また気管支断端陽性例と気管支断端以外の陽性

**Table 2.** Analysis of recurrence in 22 cases.

1,500

	local	distant	none
Site of residual tumor			
bronchial margin	1	8	7
pulmonary artery	1*	1	
left atrium	1*		
chest wall		1	
aorta		1	
pericardium		1	
N factor			
N0	1	1	5
N1	1	3	1
N2	1	8	1
Maximal Tumor size(mm)			
0-20		2	2
21-40	1	4	3
41-	2	6	2
Interval from operation to recurrence(yrs.)			
0-1	2	8	
1-2	1	3	

\*Patients who did not receive post-operative radiation therapy.

例とに分けると，気管支断端陽性16例の最大腫瘍径の平均は33.2mm，気管支断端以外の陽性6例の平均は53.0mmであった。手術から再発確認までの期間は詳細不明の1例を除き，14例中10例が1年以内に再発していた。

### 3. 気管支断端陽性例の術後再発 (Table 3)

切除断端陽性例のうち，再発のなかった7例は全て気管支断端陽性例であったので，組織学的に遺残形式を検討した。断端遺残形式を原発巣から直接気管支粘膜に浸潤する型，粘膜下のリンパ管に浸潤する型，血管に浸潤する型，傍気管支周囲結合組織に浸潤する型，断端のリンパ節に浸潤する型の5型に分けると，再発がみられた9例中(局所再発1例，遠隔転移8例)，8例はリンパ管または血管に浸潤する型であった。これに対して非再発7例中，リンパ管浸潤は1例のみで，他の6例は気管支粘膜に浸潤する型，傍気管支周囲結合組織に浸潤する型，断端のリンパ節に浸潤する型であった。

原発巣と気管支断端との距離は，原発巣から切除断端への直接浸潤が多いため，1cm以内の例が多いが，2cm以上離れている例も5例あ

**Table 3.** Analysis of recurrence in 16 cases with microscopic residual tumor on the resected margin of the bronchi.

1,000

	local	distant	none
Pattern of residual tumor			
Direct mucosal extension		1	3
Lymphatic invasion	1	5	1
Vascular invasion		2	
Peribronchial connective tissue			2
Lymph nodes			1
Distance of tumor from the bronchial margin			
< 1cm		4	5
1-2cm		1	1
> 2cm*	1	3	1

\*Histologies are 4 adenocarcinomas and one squamous cell carcinoma.

**Table 4.** Lymphatic and vascular invasions in the main tumor in cases with microscopic residual tumor and in those without tumor on the resected margin of the bronchi.

1,000

	lymphatic invasion		vascular invasion		total
	positive	negative	positive	negative	
Cases with tumor					
stage 1	1(50%)	1	1(50%)	1	2
stage 2	2(67%)	1	2(67%)	1	3
stage 3	10(91%)	1	7(64%)	4	11
Cases without tumor					
stage 1	29(52%)	27	28(50%)	28	56
stage 2	13(76%)	4	10(59%)	7	17
stage 3	42(81%)	10	32(62%)	20	52

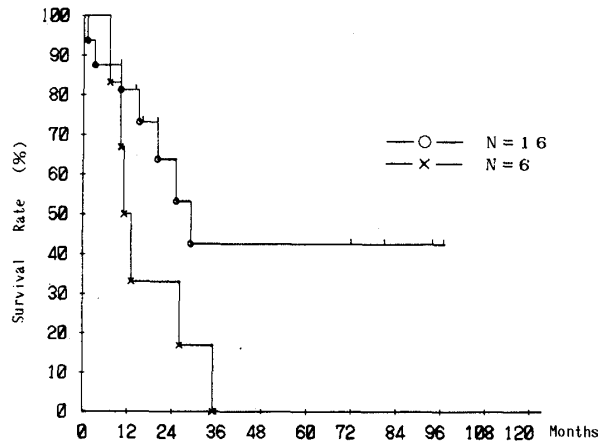
り，組織型は4例が腺癌，1例が末梢性の扁平上皮癌であった。

術後気管支瘻を合併したものは2例で，いずれも気管支断端粘膜へ直接浸潤する型であった。発生は術後5日目，11日目で，2例とも緑膿菌が検出された。1例は胸腔内を洗浄後，再手術を行って瘻孔を閉鎖し，1例はドレーン挿入のみで治癒した。

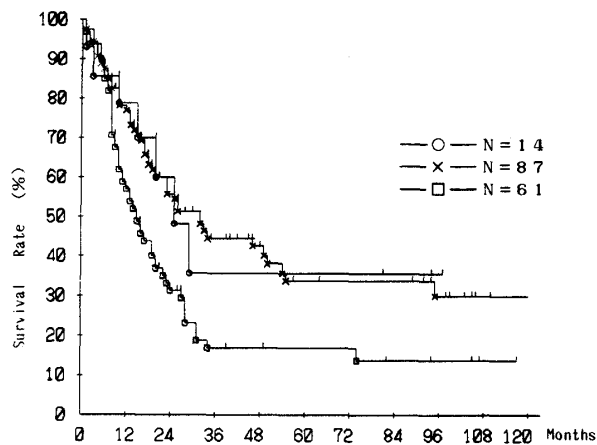
### 4. 気管支断端陽性例と陰性例との原発腫瘍内脈管浸潤の比較 (Table 4)

気管支断端陽性例の原発腫瘍内のリンパ管，血管浸潤の頻度を同じR<sub>2</sub>の手術を行った気管

**Fig. 1.** Survival curves of cases with microscopic residual tumor on the bronchial margin (—○—) and those except on the bronchial margin (—×—).



**Fig. 2.** Survival curves of stage 2 and 3 cases with microscopic residual tumor on the bronchial margin (—○—), and stage 2 and 3 cases without tumor on the resected margin (—×—) and those who underwent absolute non-curative resections (—□—).



支断端陰性例と病期別に比較した。リンパ管、血管に浸潤がみられた頻度はSTAGE 1では断端陽性例が各々50%、断端陰性例が52%、50%、STAGE 2では断端陽性例が各々67%、断端陰性例では76%、59%、STAGE 3では断端陽性例が91%、64%、断端陰性例が81%、62%であった。

### 5. 生存率

気管支断端陽性16例、気管支以外の断端陽性6例の生存率をFig. 1に示した。3年、5年生存

**Table 5.** Comparison between cases with good prognosis and poor prognosis.

	good prognosis*	poor prognosis**
Histology		
squamous cell carcinoma	4	7
adenocarcinoma	0	2
N factor		
N0	3	2
N1		3
N2	1	4
Site of residual tumor		
bronchial margin		
mucosal	2	
lymphatics		4
vascular		1
connective tissue	2	
left atrium		1
aorta		1
chest wall		1
pulmonary artery		1

\* good prognosis(disease free for more than 5 yrs.)

\*\* poor prognosis(died within 2 yrs.)

率は気管支断端陽性例で43%、気管支以外の断端陽性例で0%となり、両者の間に有意差を認めた( $p < 0.05$ )。50%生存期間は25カ月、11カ月であった。

気管支断端陽性例のうちSTAGE 2(3例)とSTAGE 3(11例)について、同時期に行われたSTAGE 2(28例)とSTAGE 3(59例)の気管支断端陰性例、即ち治癒手術例、気管支断端陽性例以外で肉眼的に明らかに腫瘍が残存する例や、播種、肺内転移がみられた絶対的非治癒手術61例を比較した。3年、5年生存率は気管支断端陽性例で各々36%、断端陰性例で44%、34%、絶対的非治癒手術例で各々17%であった(Fig. 2)。

### 6. 予後良好群と不良群の比較(Table 5)

断端陽性例のうち予後良好群と不良群とを取り出して比較した。予後良好群は術後5年以上再発なく経過しているもの、予後不良群は術後2年以内に癌死したものとした。予後良好群は4例あり、全例扁平上皮癌で、気管支断端の粘膜や傍気管支結合組織の直接浸潤を示すもので、

3例はN<sub>0</sub>例であった。4例は術後72, 81, 94, 97カ月を経過して健在である。これに対し予後不良群は9例あり，5例は気管支断端の脈管浸潤を示すもの，他の4例は気管支以外の断端陽性例で，7例はリンパ節転移陽性例であった。

### 考 察

原発性肺癌手術例において，癌を遺残する絶対的非治癒手術症例の予後が不良である事実はよく知られているが，遺残した癌組織が肉眼的なものか，組織学的なものであるかによって予後が異なるであろうことは，遺残した癌細胞数から考えても容易に想像できる。Shields<sup>1)</sup>は断端が肉眼的に正常で，組織学的にのみ陽性である例は，肉眼的に陽性である例よりも予後が良好であったとしている。自験例でも組織学的な切除断端陽性例のうち，気管支断端陽性例は，肉眼的に腫瘍が残存する例や播種，肺内転移例などの絶対的非治癒手術例に比べて，良好な生存率が得られ，治癒手術例と比べても遜色はなかった。

気管支断端陽性例については種々の報告がみられ<sup>2)~4)</sup>，断端のリンパ管内浸潤を示すものは気管支壁の直接浸潤例よりも予後が不良であるとされている。今回の検索でも同様の結果が得られ，気管支断端陽性16例のうち術後再発した9例中8例が，また2年以内に癌死した5例全例がリンパ管や血管内に浸潤を示した例であった。またこれらの脈管浸潤例は全例がリンパ節転移を有し，この点からも予後不良を説明できる。このように気管支断端の脈管内浸潤は予後に関して重要な意義を持つが，原発腫瘍内の脈管浸潤の頻度は気管支断端陰性例と差はなく，原発巣と断端との脈管内浸潤は関連づけられなかった。

術後の放射線照射の有効性については定まった意見はなく，むしろ否定的な報告のほうが多い<sup>2)~4)</sup>。特に気管支断端のリンパ管浸潤例では放射線治療も予後に関して無効と報告されている<sup>4)</sup>。しかし16例の放射線照射施行例の中で局所再発を認めたものは1例のみで，他の再発例は全て遠隔転移であったことは，放射線照射に

より局所再発を減少させ得る可能性はあると考えられる。また5年以上生存例は4例あり，全例気管支断端の粘膜か周囲組織の直接浸潤を示したもので，再切除を行うことなく，術後照射を加えて長期の生存が得られた。従って断端の粘膜や周囲組織の直接浸潤を示す例では放射線照射の適応と考える。これに対し気管支断端のリンパ管，血管内浸潤を示し，加えてN<sub>2</sub>例であった場合は放射線照射は無効で，全身疾患として治療をする必要がある。

術中気管支断端陽性の疑いがあるときは迅速標本を提出しているが，迅速標本が陰性，あるいは異型性があるのみで陽性ではないとされた場合でも，術後固定標本で陽性とされる例があることは注意を要する。自験例のうち5例がこれに該当し，Kaiserら<sup>5)</sup>も36例中15例が迅速で陰性，固定標本で陽性であったとしている。寺田ら<sup>6)</sup>は迅速標本が陰性，永久標本が陽性の場合，迅速標本は気管支切断線の中樞側，永久標本は末梢側を提出するので，体内に残った断端部分は実際には陰性で，このため長期生存の要因となっている可能性が高いとしているが，我々の例は迅速標本の残りを永久標本に固定し直して陽性とされたものであり，体内には確実に組織学的な癌組織の遺残があるものである。従って気管支断端陽性例に長期生存がみられた理由の一因は，生体に残った腫瘍細胞数が少ないために，放射線照射が有効であったと考えてもよいであろう。

気管支断端遺残をなくすためには腫瘍と切断線との距離を十分に取ればよい筈である。Cotton<sup>7)</sup>は気管支壁内の直接浸潤例では腫瘍と気管支断端との距離を少なくとも1.9cm取ると遺残率は減少すると示唆している。しかし気管支断端のリンパ管浸潤を示すものでは原発巣と気管支断端との距離が2cm以上離れていたものが5例あり，術中肉眼的に判断不能であるだけに，距離のみでは遺残の危険は捨て切れない。特に腺癌は末梢発生だけに問題となろう。

術後合併症として，気管支粘膜への直接浸潤例では気管支瘻の危険が高いことを念頭に置く必要がある。我々も2例の気管支瘻を合併した

が、いずれも原発巣の粘膜への直接浸潤例で、Soorae<sup>2)</sup>も8例の気管支瘻中5例が直接浸潤例であったとしている。

気管支以外の断端陽性例はいずれも再発を起こして早期に癌死し、予後は極めて不良であった。生存率は気管支断端陽性例に比べて有意に低く、肉眼的腫瘍遺残症例、肺内転移、播種などの絶対的非治癒手術例と差はなかった。Smith<sup>7)</sup>は心房壁遺残例で長期生存例を報告しているが自験例の左房遺残例は5カ月後に局所再発を起こし、11カ月後に癌死した。気管支断端陽性例との予後の違いは最大腫瘍径が気管支断端陽性例が平均33.2mmであったのに対し、これらの例は53.0mmと大きかった原因も考えられる。術後照射は6例中4例に施行したが、非施行例は2例とも局所再発を起こしたのに対し、施行例では局所再発を起こしたものはなく、局所再発に対しては効果が期待できる可能性がある。しかし予後に関しては放射線が有効であ

ったとはいえず、全身疾患としての化学療法を選択すべきと思われる。

#### まとめ

原発性肺癌手術症例でR<sub>2</sub>の手術を行い、肉眼的に根治手術と思われたが永久標本で切除断端が陽性であった22例を検討し、以下の結論を得た。

1. 気管支断端陽性例のうち断端の気管支粘膜や傍気管支結合組織への直接浸潤例は放射線照射で長期生存を期待できる。これに対し、断端のリンパ管、血管浸潤を示すものはリンパ節転移陽性例が多く、放射線照射で局所再発は抑え得ても遠隔転移で癌死する予後不良例が多く、全身疾患として化学療法等を行うべきと考える。
2. 大動脈、肺動脈、左房、心膜、胸壁などの断端陽性例は、気管支断端陽性例に比べて予後不良で、放射線照射で局所再発は抑え得ても遠隔転移で癌死する例が多かった。

#### 文 献

- 1) Shields, T.W.: The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139: 569-572, 1974.
- 2) Soorae, A.S. and Stevenson, H.M.: Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78: 175-180, 1979.
- 3) 成毛韶夫: 臨床肺癌Ⅲ, 気管支断端陽性例の予後. 講談社, 東京, 128頁, 1983.
- 4) Kaiser, L.R., Fleshner, P., Keller, S., et al.: Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann. Thorac. Surg.*, 47: 265-269, 1989.
- 5) 寺田泰二, 岡田賢二, 千原幸司, 他: 気管支断端陽性肺癌切除症例(15例)の検討. *日胸外会誌*, 36: 107-110, 1988.
- 6) Cotton, R.E.: The bronchial spread of lung cancer. *Br. J. Dis. Chest*, 53: 569-572, 1959.
- 7) Smith, A.R.: The results of raising the resectability in operations for lung carcinoma. *Thorax*, 12: 79-86, 1957.

(原稿受付 1989年4月20日/採択 1989年6月2日)

**Studies on Lung Cancer Patients  
with Microscopic Residual Tumor at the Resected Margin**

*Jun-ichi Ogawa, Hiroyuki Iwazaki,  
Hiroshi Inoue and Akira Shohtsu*

First Department of Surgery,  
Tokai University, School of Medicine, Kanagawa, Japan

Microscopic residual tumor on the resected margin was identified in 22 lung cancer patients who underwent lobectomy or pneumonectomy with complete mediastinal lymphadenectomy. In 16 cases residual tumor was found on the bronchial margin, in 2 on the pulmonary artery and in one each on the left atrium, aorta, chest wall and pericardium, respectively.

Of 16 cases, with residual tumor on the bronchial margin, those in whom residual tumor remained in the mucosa or peribronchial soft tissues by direct extension of the primary tumor had good prognoses with postoperative irradiation. However, those in whom tumor was left in submucosal lymphatics or vessels of the bronchi had poor prognoses, although local recurrence rates might be decreased by irradiation.

In 6 cases, with residual tumor at the resected margin of the pulmonary artery, aorta, left atrium, chest wall and pericardium, prognoses were poorer than those of cases with residual tumor at the bronchial margin, due to frequent distant metastases.