

大腸癌肺転移に対する肺切除の検討

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器科・一般外科分野, 同呼吸循環外科学分野*

丸田 智章 須田 武保 畠山 勝義

土田 正則* 林 純一*

はじめに:大腸癌肺転移例に対する肺切除について検討した。**対象と方法:**1980年12月から2000年12月までの大腸癌肺転移に対し肺切除術を行った55例(男31例,女24例)を対象とした。同時性肺転移10例を含む。性別,肺切除時年齢,原発巣,原発巣切除から肺転移までの期間,肺転移発見時CEA,転移個数,最大径,片側と両側転移,同時性と異時性肺転移,縦郭・肺門リンパ節転移,肺外病変の併存既往,肺再々発に対する肺再切除と予後について解析した。**結果:**5年生存率は29.0%,10年生存率は22.1%だった。最大径5cm以上とリンパ節転移陽性例で有意に予後不良だった。他に有意差は認められなかった。肺再々発は30例あり,肺再切除は14例に施行された。3年生存率は肺再切除群で40.2%,非再切除群で0%,初回肺切除からの5年生存率は肺再切除群で39.7%,非再切除群で0%と再切除群で有意に予後良好だった。肺再切除後5年生存率は31.7%と初回肺切除と同等だった。肺再切除後さらに肺転移を来したのは11例あり,4例に3度目の肺切除を行った。3回目の肺再発後の生存期間,肺再切除後の生存期間とも,3回目の肺切除の有無で差はなく,予後の改善は認められなかった。**考察:**大腸癌肺転移には,多発両側転移,肺外病変の既往併存,肺再々発に対しても積極的に肺切除を行うことで予後の改善が期待できるが,3度目の肺切除は慎重にするべきと考えられた。

緒 言

大腸癌に対する治療戦略はますます進歩しており,近年では再発大腸癌に対する治療戦略が議論されている。大腸癌肺転移に対する有効な化学療法が確立されていないことから,肺切除が行われてきた。しかし,1965年にThomfordら¹⁾が転移性肺腫瘍の切除適応を提唱してから,その適応も次第に拡大されてきている。しかし,どのような症例に肺切除を行うのが適当か,いまだ議論されている。今回,我々は大腸癌肺転移に対する肺切除例を解析し,その手術適応や問題点を検討した。また,肺再々発,再々々発に対する肺切除についても検討した。

対象と方法

1980年12月から2000年12月までの新潟大学大学院および関連施設で経験した大腸癌肺転移肺切除55例を対象とした(Table 1)。肺切除の適応としては,原発巣が切除され,手術に耐えられ,肺外病変が存在しないあるいはコントロール出来ること,両側転移や転

移個数によらず肺転移巣の完全切除が期待できることとしている。術式については,肺転移が肺野末梢にあり部分切除で切除可能なものに対しては部分切除を基本とし,肺門部に近いあるいは一葉多発などは区域切除か葉切除を行うこととしている。肺切除時平均年齢は61.6歳で,男女比は31:24だった。同時性転移が10例含まれている。原発巣切除から異時性肺転移が出現するまでの平均期間は31.8カ月(1.4~106.2カ月)だった。片側転移は39例,両側転移は16例だった。単発例は27例で,平均肺転移個数は2.5個(1~16個),平均肺転移最大径は28.1mm(7~78mm)だった。肺切除後肺再々発を来したものは30例あり,うち14例に肺再切除を行った。性別,年齢,原発巣,原発巣切除から肺転移までの期間,肺転移発見時CEA,同時性転移と異時性転移,肺転移個数,肺転移最大径,片側と両側転移,縦郭・肺門リンパ節転移の有無,肺外病変の有無,肺再切除と予後との関連について検討した。生存分析はKaplan-Meier法,log-rank検定を用い,p<0.05をもって有意差ありとした。

結 果

肺転移肺切除後の5年生存率は29.0%,10年生存率22.1%だった(Fig. 1)。同時性転移と異時性転移との間

<2002年3月27日受理> 別刷請求先:丸田 智章
〒951 8510 新潟市旭町通1 757 新潟大学大学院
医歯学総合研究科消化器科・一般外科分野

Table 1 Patients characteristics

Original site	Colon	17	
	Rectum	38	
Gender	Man	31	
	Woman	24	
Age at pulmonary resection			Mean 61.6 y.o. (40 78)
Synchronous		10	
Metachronous		45	
Bilateral		16	
Unilateral		39	
CEA level at pulmonary recurrence	5ng/ml >	15	
	More	21	
	Unknown	19	
time from surgery for colorectal origin detection of pulmonary metastasis	2 years >	19	
	2 years <	22	
	Unknown	4	
Largest size of pulmonary metastases			Mean 28.1 mm (7 78mm)
	2 cm >	17	
	3 cm >	15	
	4 cm >	9	
	5 cm >	7	
	More	5	
	Unknown	2	
Number of pulmonary metastases			Mean 2.5 (1 16)
	One	27	
	Two	13	
	Three	6	
	Four	2	
	Five	2	
	More	5	
Existence of extrapulmonary lesion before or with pulmonary metastases	Yes	24	
	No	31	
Surgery procedure	Partial resection	34	
	Segmentectomy	6	
	Lobectomy	15	

に肺切除後の予後で差はなかった (Fig. 2) . 原発巣切除から肺転移出現までの期間が 2 年以上と 2 年未満で肺切除後の予後に差はなかった . 肺転移個数でその予後に差はなかった . 肺転移最大径 5cm 以上ものは 5cm 未満のものより有意に予後不良だった (Fig. 3) . 肺再発時 CEA は 36 例で計測され , CEA 陽性と陰性で予後に差はなかった . 片側転移と両側転移で予後に差はなかった . 肺切除時に縦郭・肺門リンパ節郭清および一部リンパ節採取したものの 21 例中 , 4 例にリンパ節転移陽性があった . リンパ節転移陽性例は有意に予後不良であった (Fig. 4) . 肺転移診断以前あるいは同時に肺外再発病変が認められたのは 24 例あり , 肝転移 21 例 , 局所再発 2 例 , 脾転移 1 例 , 脳転移 1 例 , 副腎転移 1 例でいずれも切除された (複数臓器の重複あり) .

肺外再発病変の既往併存の有無で肺切除後生存期間に差はなかった (Fig. 5) .

肺再々発 30 例では , 初回肺切除から肺再々発までの平均期間は肺再切除 14 例で 20.2 か月 (4.7 ~ 54.4 か月) , 非再切除 16 例 (試験開胸 1 例を含む .) で 7.9 か月 (2.9 ~ 25.9 か月) と有意に再切除群が長かった . 再々発後の 3 年生存率は再切除群 40.2% , 非再切除群 0% と再切除群が有意に予後良好だった (Fig. 6A) . 再切除後 5 年生存率 31.7% あり , 初回肺切除と同等の結果だった . 初回肺切除後の 5 年生存率は再切除群 39.7% , 非再切除群 0% と再切除群が有意に良好だった (Fig. 6B) .

肺再切除後にさらに肺再発を来したのは 11 例で , 4 例に 3 回目の肺切除を行った . 3 回目の肺転移を来す

Fig. 1 Overall survival curve after pulmonary resection for pulmonary metastasis from colorectal cancer.

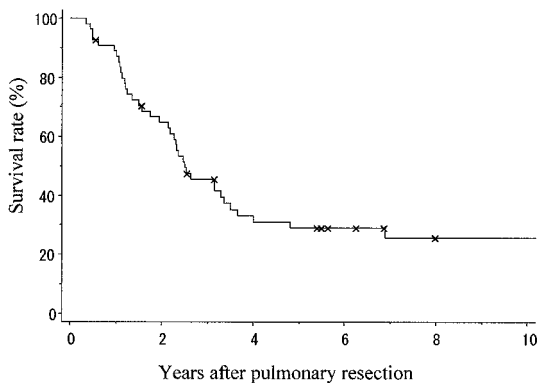


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves for patients who had synchronous pulmonary metastasis (n = 10) or who had metachronous pulmonary metastasis (n = 45) There was no significant difference.

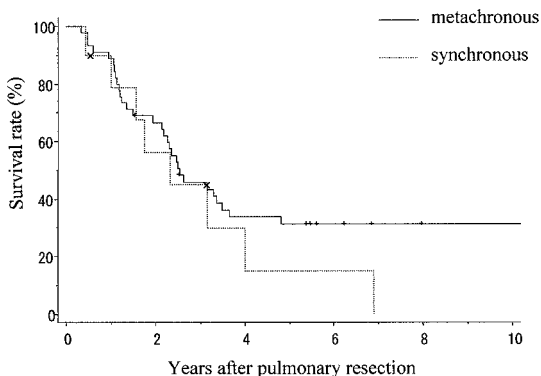


Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves according to size of pulmonary metastasis ; less than 5 cm diameter (n = 48) or more than 5 cm (n = 5) Divided by any size under 5 cm diameter, there was a significant difference (p < 0.05)

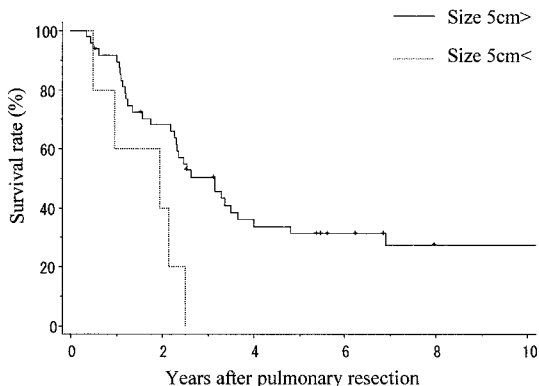
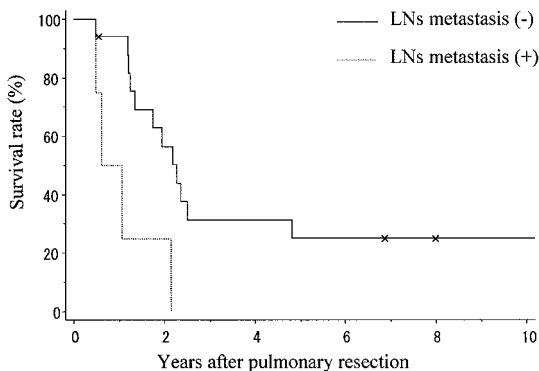


Fig. 4 Kaplan-Meier survival curves for patients who had lymph node metastases (n = 4) or who had no lymph node metastases (n = 17) There was a significant difference (p < 0.01)



までの平均期間は肺切除群が 8.8 か月 (0.9 ~ 15.7 か月) , 非切除群が 12.8 か月 (2.9 ~ 35.7 か月) だった . 3 回目の肺再発後の生存期間 , 2 回目の肺切除後の生存期間とも , 3 回目の肺切除の有無で差はなく , 予後の改善は認められなかった (Fig. 7) .

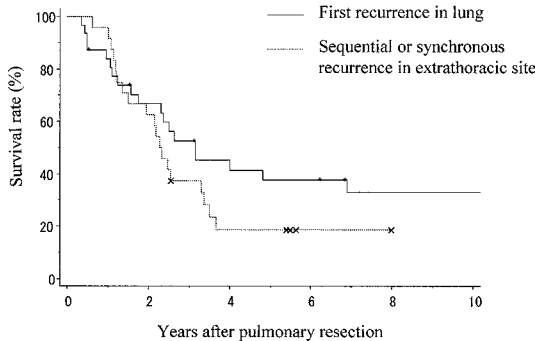
5 年以上 10 年未満の生存例は 7 例あり , 1 例は 3 度の肺切除を行ったが再発死し , 3 例は 2 回の肺切除を行い無再発生存中 , 3 例は 1 回の肺切除後無再発生存中である . 10 年以上の長期生存例は 7 例あり , 2 例は他病死 , 1 例は肺転移に対し 2 度の肺切除を行ったが再発死し , 4 例は 1 回の肺切除後無再発生存中である .

考 察

大腸癌肺転移に対して , Thomford ら¹⁾が転移性肺腫瘍の手術適応を提唱して以来 , 肺切除が積極的に行われるようになり , その手術適応も拡大されてきている . しかし , 肺転移の個数^{2)~6)} , 大きさ²⁾⁵⁾⁷⁾ , 肺再発までの期間⁸⁾ , 肺転移時の CEA⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾などの指標があげられてきたが , まだ , どのような群に肺切除を施行するのが適当か , 確立されたものはない .

今回 55 例の肺切除例を検討し , 肺切除後 5 年生存

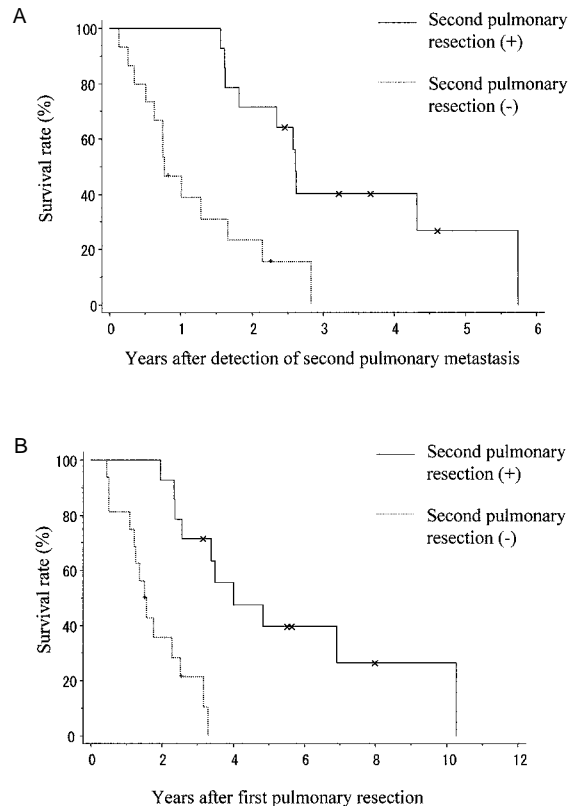
Fig. 5 Kaplan-Meier survival curves for patients who had extrapulmonary recurrence lesions before or with pulmonary metastasis (n = 24) or who were detected with only pulmonary metastasis (n = 31). There was no significant difference.



率29.0%，10年生存率22.1%と、これまでの報告^{2,4,5,9,10,15)}とほぼ同様の成績だった。今回の対象例には肺外病変の既往併存例が24例と多数含まれている。肺外病変の既往併存がないものに限れば、5年生存率37.6%，10年生存率28.2%だった。しかし、肺外病変の既往併存の有無で肺切除後の予後に有意な差は認められず、肝転移や肺転移の個数、肝転移と肺転移の時期などを考慮することで、肝転移を有する肺転移でも肺切除でかなりの予後が見込めるとい報告¹⁶⁾⁻¹⁸⁾もある。肺外病変がコントロールされれば、肺切除の適応はあると考えられた。

予後因子として肺転移最大径5cm以上と縦郭・肺門リンパ節転移の有無で有意差が認められたが、それ以外には差はなかった。転移個数を予後因子に上げている報告^{2,3)}は多いが、今回の検討では単発と多発例で差は見られず、転移個数5個まで検討したが、いずれも差は認められなかった。肺転移最大径5cmというのはいかなりの大きさであり、ほとんどの例は最大径5cm以下であること、同時性と異時性転移の間に差はないことから、より積極的に肺転移に対し肺切除を行うのが、大腸癌肺再発の予後の改善につながると考えられた。また、転移巣が5cm以上の例については経過観察方法や期間に問題があった可能性も考えられる。Tumor doubling time から、中川ら¹⁹⁾は6か月に1度、菊池ら²⁰⁾は原発巣切除最初の1年間は1か月に1度、2年目は2か月に1度、3年目以降は3か月に1度の胸部X線撮影を行い、少なくとも術後5年目まで再発の

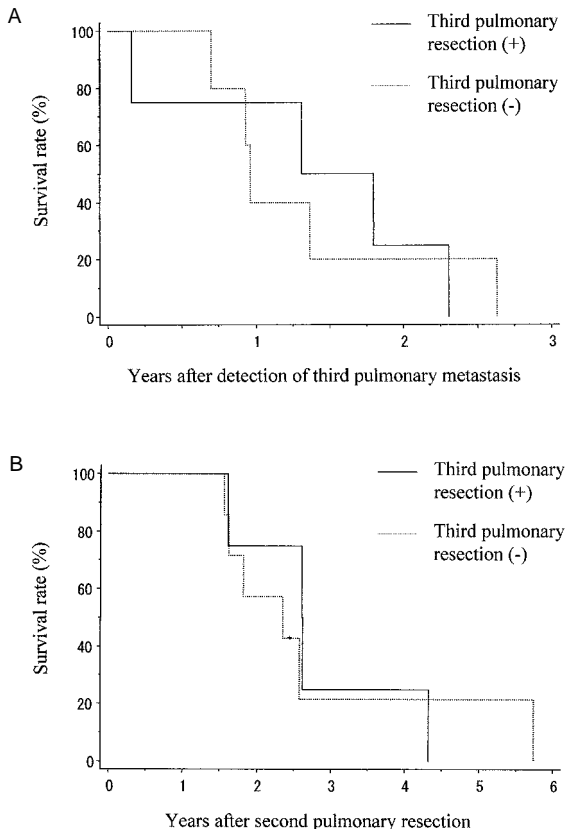
Fig. 6 Kaplan-Meier survival curves for patients who had second surgery for second pulmonary metastasis (n = 14) or who did not have surgery for second pulmonary metastasis (n = 16). A; survival from the detection of second pulmonary metastasis was studied. B; survival from the first surgery for second pulmonary metastasis was studied. There were significant differences (p < 0.001) respectively.



検査が必要であるとしている。経過観察方法も考慮して、肺再発もより早期に発見することが重要と考えられた。

縦郭・肺門リンパ節転移陽性例では予後不良であった。肺転移が大きくなるとリンパ節転移が増加すること^{6,21)}、リンパ節転移陽性では明らかに予後不良となること^{9,11)}が報告されている。術前にリンパ節転移を指摘できることは少なく、明らかなリンパ節腫脹が見られなければ、手術の適応はあると考えられる。Inoueら⁹⁾は胸腔鏡下手術で肺転移切除を行う時には予後因子としてリンパ節のsamplingを行うべきとしてお

Fig. 7 Kaplan-Meier survival curves for patients who had third surgery for third pulmonary metastasis (n = 4) or who did not have surgery for third pulmonary metastasis (n = 7) A; Survival from the detection of pulmonary metastasis was studied. B; Survival from the second surgery for second pulmonary metastasis was studied. There were no significant differences.



り, Okumura ら¹¹⁾の示唆するように, リンパ節を採取できれば予後の指標として用いるのが適当であろう。また, 肺転移診断時から肺切除までの数か月の待機時間を取り, 肺転移の増大の有無を見て手術適応を決めることも考えられるが, 待機することで転移巣の増大とそれに伴うリンパ節転移の危険性の増加もあり, 肺転移診断から肺切除まで待機時間を設けることにあまり意味はないと思われる。Van Halteren ら¹²⁾は肺転移診断から肺切除までの期間が短い方が, 肺切除後無病期間が長く, 肺転移診断から観察期間を置くべきではないと報告している。転移巣が更なる腫瘍細胞の供給

源となることは容易に想像でき, 早期発見が治癒切除に貢献する可能性も考えられる¹⁹⁾。診断からの早期の切除が有効と考えられるが, 今後の検討課題の1つである。

肺再々発に対して肺切除を行い, 初回肺切除と同等の成績がえられた。Shirouzu ら⁶⁾, Sakamoto ら¹⁰⁾, Mori ら¹⁴⁾は肺再切除の有用性を示唆し, McAfee ら⁴⁾は19例の肺再切除から, 初回肺切除と同等の成績を報告している。肺再々発に対し肺切除を行うことを念頭に, 積極的肺切除を行うのが良いと考えられる。肺再々発までの期間が肺再切除群と非再切除群では有意に非再切除群が短かった。他の要因ももちろんあるが, 短期間で再々発で手術による根治が望めないと判断されたものと思われる。初回肺再発では disease-free-interval は肺切除後の予後に有意な関係は見られないという報告^{2) 3) 11)}が多い。肺再々発が出現するまでの期間が短くても切除を行う妥当性もありうると思われる。しかし, 3度目の肺再発に対し肺切除は予後の改善に寄与しなかった。2回目の肺切除からの生存期間にも差はなく, 肺転移に対する3度目の肺切除は慎重に適応を決める必要があると考えられた。

肺転移は肺切除で根治可能な症例もあると考えられる¹⁹⁾が, 実際にはかなりの例で肺切除後に局所再発や遠隔転移を来し^{6) 12)}, 肺切除で大腸癌再発が治癒できるとは言いがたい。今回の検討でも55例中30例(54.5%)に肺再転移を来しており, 他臓器にも多くの例で再発がある。Goya ら²⁾は, 肺転移肺切除後の生存曲線が5年を経過しても下がり続け, 生存期間の延長は個々の大腸癌そのものの生物学的特性によるところが大きいと推測しながら, 他に効果的な治療法がないために肺切除を行うとしている。大腸癌肺転移の不完全切除では完全切除したものより予後不良であり^{5) 15)}, 悪性腫瘍肺転移例の自然経過では6か月以内に44%が, 2年以内に91%が死亡するとの報告²²⁾がある。大腸癌肺転移に対する肺切除には延命効果はあると言えるだろう。

大腸癌肺転移は全大腸癌の10%程度に見られ, 1%程度は肺単独転移とされ²³⁾, 大腸癌治癒切除例の2~4%が肺単独再発でその半数程度が切除可能ともされる²⁴⁾。肺転移切除で治癒が期待できるものがあると考えられること, 延命効果はあると考えられること, 有効な化学療法が確立されていないことから, 肺転移切除をより積極的に行うことが予後の改善につながると考えられる。多発例や両側肺転移, 肺外病変の既往併

存があっても積極的に肺切除を考慮し、肺再転移に対しても、全身状態が良好ならば肺切除を積極的に考えたい。

文 献

- 1) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT : The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 357-363, 1965
- 2) Goya T, Miyazawa N, Kondo H et al : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up *Cancer* 64 : 1418-1421, 1989
- 3) Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H et al : Failure in resection of multiple pulmonary metastases from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 185 : 120-122, 1997
- 4) McAfee MK, Allen MS, Trastek VF et al : Colorectal lung metastases : results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 53 : 780-785, 1992
- 5) Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P : Surgery for lung metastases from colorectal cancer : analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 14 : 2047-2053, 1996
- 6) Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A et al : Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma. *Cancer* 76 : 393-398, 1995
- 7) Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y et al : Factors influencing survival following pulmonary resection for metastatic colorectal carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 180 : 153-160, 1996
- 8) Saclarides TJ, Krueger BL, Szeluga DJ et al : Thoracotomy for colon and rectal cancer metastases. *Dis Colon Rectum* 36 : 425-429, 1993
- 9) Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K et al : Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 70 : 380-383, 2000
- 10) Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K et al : Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 119 : 1069-1072, 2001
- 11) Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al : Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer : experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112 : 867-874, 1996
- 12) van Halteren HK, van Geel AN, Hart AAM et al : Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 107 : 1526-1531, 1995
- 13) Baron O, Amini M, Duveau D et al : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 : 347-351, 1996
- 14) Mori M, Tomoda H, Ishida T et al : Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 126 : 1297-1301, 1991
- 15) McCormack PM, Burt ME, Bains MS et al : Lung resection for colorectal metastases : 10-years results *Arch Surg* 127 : 1403-1406, 1992
- 16) Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T : Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118 : 1090-1096, 1999
- 17) Robinson BJ, Rice TW, Strong SA et al : Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 117 : 66-75, 1999
- 18) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al : Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 82 : 274-278, 1998
- 19) 中川 健, 松原敏樹, 土屋繁裕ほか : 肺転移の早期発見と鑑別診断 . 癌の臨 34 : 1467-1477, 1988
- 20) 菊池功次, 澤藤 誠, 川村雅文ほか : 大腸癌肺転移の診断および治療 . 日本大腸肛門病会誌 47 : 1134-1137, 1994
- 21) 大谷嘉己, 近藤 丘, 斎藤 亮ほか : 大腸原発の転移性肺腫瘍に関する検討 . 胸部外科 48 : 735-740, 1995
- 22) Farrell JJ : Pulmonary metastases : a pathologic, clinical recent study based on 78 cases of necropsy. *Radiology* 24 : 444-451, 1935
- 23) McCormack PM, Attiyyeh FF : Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 22 : 553-556, 1979
- 24) Turk PS, Wanebo HJ : Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer* 71 : 4267-4277, 1993

Pulmonary Resection for Metastasis from Colorectal Cancer

Tomoaki Maruta, Takeyasu Suda, Katsuyoshi Hatakeyama,
Masanori Tsuchida* and Jun-ichi Hayashi*

Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate
School of Medicine and Dental Sciences

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Niigata University
Graduate School of Medicine and Dental Sciences*

Purpose : We clarified the indications for pulmonary resection in pulmonary metastatic tumors from colorectal cancer. **Methods :** From December 1980 to December 2000, 55 underwent pulmonary resection for pulmonary metastases. We analyzed survival at the original site, gender, age at pulmonary resection, time from surgery for colorectal origin to detection of pulmonary metastasis, number and size of pulmonary metastases, lymph node metastasis, existence of extrapulmonary recurrence lesions before or with pulmonary recurrence, and CEA level at pulmonary recurrence. **Results :** 5-year survival was 29.0% and 10-year survival was 22.1%. Only 2 factors how big pulmonary metastatic lesions were, > 5cm, and lymph node metastases were significant in prognosis. The existence of extrapulmonary recurrence lesion (i.e., liver metastases, local recurrence, etc .) before or with pulmonary metastases did not affect the postthoracotomy period. Pulmonary recurrence occurred in 30 cases after primary pulmonary resection. Some 14 had second surgery for pulmonary metastasis. 3-year survival after second pulmonary metastasis was 40.2% in patients with second pulmonary resection and 0% in those without second pulmonary resection. 5-year survival after second surgery was 31.7%. Second surgery significantly prolonged the period after detection of second pulmonary metastasis and demonstrated as good a survival rate as that following primary pulmonary resection. Eleven cases that had second surgery had third pulmonary metastasis. Four had third surgery for pulmonary metastasis, with no significant difference seen between with or without third pulmonary resection on survival after detection of a third pulmonary metastasis and survival after second surgery. **Conclusion :** For pulmonary metastasis from colorectal cancer, aggressive surgery is recommended. Second surgery should be considered for second pulmonary recurrence.

Key words : colorectal cancer, pulmonary metastasis, pulmonary resection

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1377 - 1383, 2002]

Reprint requests : Tomoaki Maruta Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Science

1 757 Asahmachi, Niigata-City, 951 8510, JAPAN
