



原発性肺癌疑いの肺病変の医療 リピオドールマーキング手術という診断的治療の位置づけ

加藤 大志朗

済生会滋賀県病院 呼吸器外科

要旨

病変周囲の切除だけでも再発しないと考えられる肺癌があることが肺癌診療の専門家の中では共通の認識となった。一方でこのような肺癌では画像診断と病理診断に懸隔があり術前に最終的な治療方針は決定困難であることが多い。切除可能な時期の肺病変の発見を知らされた患者は、経過観察か何らかの検査を受けるかを選択することになる。その選択とはつまるところ悪性の疑いの程度や経過観察中の進行の可能性のみならず、検査の合併症・再発可能性の高低・切除容積の多寡による肺機能低下の程度など多岐にわたるリスクの選択に他ならない。そしていずれのリスクを選択するかは患者の重要な権利である。肺という再生不能なバイタルオルガンの切除は安易に行われるべきではないが、肺切除容積を必要最低限にすることが可能なリピオドールマーキング手術が現在医療技術として確立されている。患者が治療をうける権利を守るためには早い時期からの外科対応に関する情報提供も重要である。

早期肺癌

原発性肺癌（以下肺癌）は長く悪性腫瘍の中でも難治とされてきた。その治療の歴史の中で最大のトピックのひとつはComputed Tomography (CT)であるといえる。この診断技術の最大の利点は縦隔リンパ節転移の術前診断への道をつけ、切除可能な小型の肺癌を発見しうることにある。そしてさらにより性能の向上した高分解能CTにおいて、我々はすりガラス影（ground glass opacity 以下GGO）を呈する病変に気づくことになった。そのうち緩徐に増大する病変の多くが腺癌であること、また極めて予後が良いこと、しかし進行後は通常の浸潤癌となりうることが研究された。2017年1月より運用されているUICC第8版においてこの知見が大きな変更点につながった¹⁾。

具体的には肺癌のT因子の分類の基礎となる腫

瘍径の定義はこれまでは全体径のみであったが、以下のように新たに規定された。画像上のサイズ、すなわち臨床病期にかかわるT因子はすりガラス成分を含む全体径と、充実成分のみの充実成分径が定義され、病理病期におけるT因子は浸潤増殖をしめす領域のサイズをもって最大径とされた²⁾。

UICC第8版の病期は完全に層別された予後曲線を示すことを念頭に各因子とその組み合わせが設定されている³⁾。そのうち浸潤のない上皮内癌 (Tis)のStage0とStageIA1のうちのT1mi（微小浸潤癌）はいずれも臨床上転移再発が認められていない。さらにこれらはまた標準的な葉切除ではなく縮小手術でも再発が観察されていない。言い換えると再発しないからこそその微小浸潤という区分を設けたということでもある。

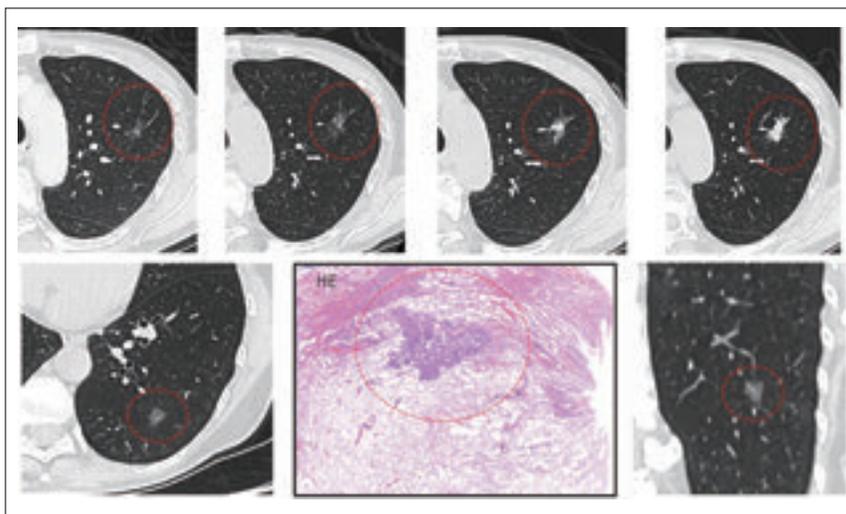
これまでの肺癌の病期は以下の二つのカテゴリーに分類可能であったといえる。すなわち外科

切除の意義のない進行癌と、一般には病期二期までの切除相当癌である。この切除可能癌の標準治療は5つの肺葉のうちの少なくとも1つの切除であり、そこまでの侵襲を与えても再発のリスクが残るとされていた。これはここまで定義された上皮内癌であっても葉切除が標準手術であったということでもある。今回UICC第8版での変更はここに病変の局所切除で再発を防げる時期という新たなカテゴリーが確認されたことを意味する。

この現状をふまえ肺癌に関わる医療者は、これまで以上に先のカテゴリーへの進行を見る前に、検査・治療を完結させることをあらためて意識する必要がある。しかしこの新しいカテゴリーの範囲内で終わるのは極めて単純な作業ではない。例えば大腸癌における大腸内視鏡で若干なりとも癌が疑われればポリペクトミーを以て診断的に治療を行うということが概ねの患者に適応可能と思われるが、肺癌はそうではない。局所麻酔か全身麻酔か、皮膚切開を要するかということも理由であるが、再生する大腸粘膜の切除で完結する早期大腸癌治療に対して、肺切除は再生不能な肺の切除を要することが最大の要因である。この大きな違いを踏まえて論を進める必要がある。

画像診断の限界

ここで述べてきた肺癌の画像の具体例を示す。図1aで認めるGGOは病変の肺構造が保たれているため含気があること、ただその気腔を構成する細胞が正常の細胞より大型であるため放射線透過性が低いことによる。この症例では約2年の経過でcTisからcT1cすなわち浸潤径2cm超にと進行を示していた。ただいずれも当然ながら切除されていないわけで病理評価ではないことには注意が必要である。図1aと1bの差はわずかで本症例においてはこれ以前の画像はないが、実際5年以上にわたって同じ画像形態が示されることはまれではない。一方1bから1c、1cから1dへと加速度的な進行を示していることがわかる。一般に数回の検査でGGO病変の形状の変化がないということはむしろその病変が単なる炎症ではなくこのような高分化腺癌の可能性を示唆するといえる。一方浸潤径と評価される充実した形状の成分はあるいは炎症だけかもしれない、病理評価との一致が約束されているものではない。先述した新しいカテゴリーというのはあくまで病理病期におけるカテゴリーであり、切除後の最終診断ではじめて縮小手術の妥当性が評価される。図1eに示す病変



a	b	c	d
e	f	g	

- a : 術前最終画像 (図1d) の15か月前
- b : 同 6か月前
- c : 同 2か月前
- d : 外科紹介時 (術前最終画像)
- e : 中央の濃く見える部分は上下に連絡のある血管。術前診断はTis二期切除となる可能性の同意を得て手術
- f : HE染色では含気を保ちつつ浸潤性に増殖していることがしめされた
- g : 前額断でも同様の形状濃い部分が血管であることも理解し易い

図1 肺癌の画像

は病理画像図1fでも含気が保たれていることが示されていた。しかし浸潤径1 cmを超える浸潤癌Stage IA2であり術前画像診断の難しさを示す一例となった。因みに図1gに示すように前額断でも明瞭な病変領域が示されるGGOは肺の構造に沿って立体的に置換性増殖が行われていることを反映しているものであり、高分化腺癌の可能性が高いと考えている。

病理診断

肺癌の治療方針は病期によるが、前提として病理診断が必要である。その手法は3種類あるが肺に損傷を与えることになり出血・気胸の可能性があることから、いずれも一般に入院を要する侵襲的な検査である。

その中でまず検討されるべきは気管支鏡生検とされている⁴⁾。気管支内腔の観察、感染症を除外する検体の採取が可能だけでなく合併症頻度の少ない検査方法として推奨されるが、小型病変の診断率は劣る。第二に検討されるのは経皮肺針生検である。気管支鏡検査と同様、施術者の技量によるところはあるが診断率は高いとされている。ただ臓側胸膜越しに腫瘍を穿刺して検体を採取する手法であり、空気塞栓・気胸以外に胸腔内への播種や胸壁へのインプラントといった腫瘍学的リスクが警告されている⁵⁾。そのためこの検査を根治切除が可能な症例に適應してそのリスクを負わせる合理的な理由がある症例はまれと思われる。一方根治切除できない時期となれば播種等のリスクの予後に対する影響は相対的に軽減すると考えられるため、積極的な薬物治療などを行う情報を得るには極めて有効な手技と考える。

第三の手法は外科生検、すなわち手術である。前二者が局所麻酔で行われるのに対し全身麻酔を一般に要することもありより慎重に行われるべきと考えられる。しかし術前診断が得られない症例においては、外科生検の術中迅速検査で悪性を確認のうえ定型的な切除を行うことは一般的な手法となっており治療を同時に行いうる手段である。

ガイドラインは経皮生検と同様に慎重にと記されているが、それは単なる検査としてのことと解される。

ところで実際どのような位置づけ・タイミングでこれらの病理検査が行われるのであろうか。いずれも侵襲的な検査手段であり入院を要するにも関わらず施行を検討するのは画像的に悪性の見込みが相応に高い症例ということである。しかし肺癌が疑われる病変は一部分の検体で悪性細胞が検出されなくても壊死や炎症の影響さらには不適切な採取部位からの検体である可能性から悪性を除外しきれないことも多い。そのため気管支鏡生検であっても経皮肺針生検であっても、悪性であれば切除可能であるから外科切除、診断結果が不十分であってもやはり外科生検となる臨床経過をしばしば経験する。またTmiより早い時期の肺癌は先項で述べたように切除しない限り浸潤径の病理診断が得られないため、真に必要十分である術式を知ることはできないことにも改めて留意する必要がある。

マーキングと解剖学的切除

ここまで外科生検の意義を述べたが、対象病変が胸膜に接していなければ視認は困難である。さらに先述した早期肺癌を含む小型の肺癌はそのサイズと含気ゆえにそもそも開胸手術であっても触知困難であり、手を入れて確認できない胸腔鏡手技であればさらに局在の同定は困難である。そのため数々の病変のナビゲーション手段が検討されてきた。これらは経気管支法と経皮法、術中のCT/MRIに大別できる。

経気管支法は造影剤の留置を腫瘍近傍に行う手法と肺表面に色素を及ぼし切除範囲を定める手法が報告されている。現在CTの仮想気管支ナビゲーションの活用により精度が向上しているとは言うものの、切除範囲に対して必要十分なマーキングとなるには気管支の走行の制約が大きいと考えられる。経皮法は生検法と同様にCTガイド下に行われ多くの施設で色素やフックワイヤーを用いた

肺表面のマーキングが行われている。この手法でのマーキングは目安程度になる。これは虚脱させた肺が変形するため肺表面に施したマーキングと切除されるべき肺領域最深部との位置関係が一定ではないことによる。術中のCT・MRIは設備を有する施設が少数であるだけでなく、胸腔鏡手術は虚脱した肺で行われるためとくにGGOといった病変に対する有用性は限られると考えられる。

われわれは経皮法のなかでリピオドールマーキングを採用したナビゲーション手術を行っている。

経皮法の他の手法は色素やフックワイヤーを用いた肺の表面に行われるマーキングであるが、造影剤であるリピオドールを腫瘍近傍・中枢側に留置して行うため深さの概念が伴い切除領域のナビゲーションとして正確性が高い。図2、図3にそのあらましを示す。図2に示すようにマーキングは手術に先立ってCT室で放射線科医によって施行されている(図2a)。リアルタイムの透視下で行われ留置の精度は高い。図2bのように適切な体位をとってあらためて病変とマーキングを置く

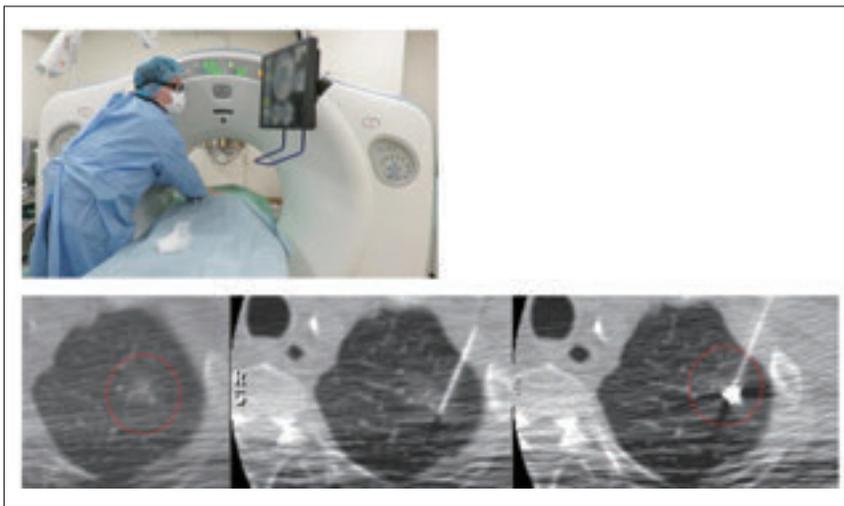


図2 リピオドールマーキング CT室の処置

- | | | |
|---|---|---|
| a | | |
| b | c | d |
- a : リアルタイムで針先端の位置を確認しながらの穿刺
 - b : 病変
 - c : 近傍まで針を進める
 - d : リピオドール注入



図3 リピオドールマーキング 手術室

- | | | | |
|---|---|---|--|
| a | | e | |
| b | c | d | |
- a : 手術の風景
内視鏡のモニター・透視モニターを併用
 - b : マーキングを透視で確認しながらリング鉗子で把持
 - c : その時の内視鏡モニター
 - d : 把持したまま切離を進める
 - e : 切除後にマーキングが取り切れていることを透視で確認

場所を確認した後、図2cで針を進め、図2dでマーキングが行われた。外科切除マージンの必要性により病変の中核側にマーキングを置くことで取り残しのない深さの概念のある切除が可能である。ついで手術室に移り手術が行われる。図3aの手術室風景の通常の内視鏡手術用いる内視鏡モニターに加えC-ARM透視のモニターを用いる。図3bと図3cに示される情報を利用してマーキング部位をリング鉗子で把持する。その後図3dと切除を進めればマーキングの切除が病変の切除となる。当然のことであるが切除された肺には図3eに示すようにマーキングが欠けることなく切除されている。因みに体に残って有害なものではないので、マーキングの状況によってはあえて残すこともある。

この手法は高い技術を持つ放射線科医の協力と、限られたCT検査設備の占有による問題が克服できた施設でないことと実施困難であるため普及が遅れている。経皮肺生検でも起こりうる空気塞栓合併症をもって本手技を採用しない理由とされることは多いが、われわれは回避する工夫を行ったうえで1,000回を超す施行で発症を見ていない⁶⁾。

ところで外科生検として肺の切除を行う場合はマーキングの有無にかかわらず一般的に非解剖的切除である部分切除となる。これに対して右上葉病変に対して右上葉を切除するというような解剖学的切除を行えば、右上葉は当然すべて失われるが病変を取り残すことはない。これは区域切除であっても概ね同じであり、いわば解剖学的ランドマークを利用する手法である。また外科医がマーキングを十分に信じられない場合は病変を取り残すリスクを選ぶよりより広範な切除・大きな切除を選ぶのは合理的判断であるので、深さの概念のないマーキング手法はその精度の低さのために、より大きな切除が行われて然るべきであり、それすら避けて解剖学的切除を選択すればより大きく肺容積と肺血管床を失う。肺容積は肺機能に、肺血管床は心機能に影響する。そのためこのような肺の損失は患者の術後生活の質を損なうリスクがあるだけでなく、今後の肺切除に対する予備能力を損なう。そして結果として無用な大きな侵襲

を与えることを懼れるがゆえに検査としての手術の適応に過度に慎重になれば、避けられる術前検査や必要以上の経過観察による進行リスクといった侵襲を与えることにつながりうる。

さらに解剖学的切除は肺動静脈・気管支といった深部の構造物の切離を必要とするため、その剥離を十分に行う必要がある。しかし最近増えている異時性肺癌や再発などの対応で残葉切除を行う際に先行してこのような区域切除や葉切除が行われていると、中枢血管・気管支に剥離の結果としての炎症を及んだ後の状態での手術となり技術的に困難・危険なものとなるとされている。こういった観点からも検査として行う切除は、可能である限り非解剖学的切除が好ましいといえる。

外科生検の時期を決めるもの

先に大腸癌のポリペクトミーとの違いをあげたとおり、すべての肺癌が疑われる病変は速やかに対応することが妥当というわけではない。あらためて積極的な対応が選択されやすい要素を上げれば、肺の臓側胸膜に近いものは切除肺の容積は少ないため肺機能への侵襲が小さい一方胸膜浸潤を来す可能性がある。悪性度に関してはサイズの大きいものや増大傾向や浸潤部分が生じていることが疑われれば積極的な対応が適切である可能性が高い。一方慎重になるべき要素としてはよく見られる多発病変、また耐術能不十分例、高齢、悪性をはじめとする他の疾患の罹患の有無などがあげられる。

切除によるメリットと天秤にかける外科生検のデメリットとして、入院期間や創は患者にとって重大な関心である。2022年6月現在当科で行われている外科生検としての肺部分切除は、リピードールマーキングの要否にかかわらず3泊4日のスケジュールが基本であり、胸壁の筋肉は切離ではなく開排で行われ、浴場などであっても目立たない腋下に2 cm + 1 cm程度の創を置いて行われる。退院直後から一般的な就労も不可能ではない。

患者はこういった外科生検に関する一般的な情

報だけでなく、己の抱えた病変がさらに大きな手術につながる見込みが高いのか、持病によって術後の合併症リスクや生活の制限はどの程度なのかなど多くのことを前もって承知していなければその権利を行使しがたい。仕事や家庭の事情で検査・治療を可及的に避けたい人もいれば、ライフイベントの都合の良いタイミングを希望されることも多い。もちろん悪性の確定診断がなければ全身麻酔手術は避けたいというのであれば、気管支鏡検査や経皮肺生検を繰り返して施行することも妥当と思われるがすべて外科対応も含めた十分なインフォームドコンセントの上でのことである。

切除不能の病期と判断されるまでのすべての肺癌疑い病変を有する患者は、切除可能である前提のもとに切除可能な時期に対応されることを選ぶ権利がある。こういった病変の中には感染症など呼吸器内科領域疾患の可能性が高いものも多く除外を要するが、その後にも字義どおりに肺癌疑いとされるならば、外科治療について十分な情報を持たないままではその権利を行使しえない。

単に切除可能というだけではなく、部分切除で再発の心配をしなくていい時期の肺癌があると確認された時代を迎え、切除相当肺癌という外科疾患の疑いのある患者に対する外科対応についての可及的早期の情報提供が重要である。

患者データの収集と処理は済生会滋賀県病院倫理委員会指針に従った。

謝 辞

病理画像を提供・ご指導いただいた病理診断科の馬場正道先生、苗村 智先生に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer J Thorac Oncol. 2014; 9: 1618-24.
- 2) Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer J Thorac Oncol 2015; 10): 1675-84.
- 3) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11: 39-51.
- 4) Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. Respirology 2012; 17: 478-85.
- 5) Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. Eur J Radiol 2006; 59: 60-4.
- 6) Ito K, Shimada J, Shimomura M, et al. Safety and reliability of computed tomography-guided lipiodol marking for undetectable pulmonary lesions. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020 1; 30: 546-551.

論文受付：2022年7月8日 論文受理：2022年9月13日