

研究報告：

頭頸部癌の肺転移切除後の予後に関する検討

佐々木高信^{*.3*}・照屋孝夫^{2*}・平野惣大^{*}

喜瀬真雄^{*}・花城和彦^{*}・青木一雄^{*}

2009年4月より2016年12月までの期間に、琉球大学医学部附属病院にて頭頸部癌(口腔, 咽頭, 喉頭, その他)からの肺転移巣を切除した21症例27切除術を後方視的に検討した。全症例の肺転移巣切除後5年全生存率(overall survival: OS)は56.7%, 生存期間中央値(median survival time: MST)は21か月と報告された文献における肺転移切除群と比較し良好な成績を得た。肺転移巣の腫瘍径 ≥ 2.0 cmが有意な予後不良因子であった($p=0.0157$)。多変量解析では独立した予後不良因子は得られなかった。以上より2.0cmより小さい径の肺転移巣に対し, 積極的な切除が予後改善に貢献する可能性が示唆された。今回の結果は悪性疾患の肺転移治療に関し, 意義のある知見と考え, 報告する。

①頭頸部癌 ②肺転移 ③肺転移切除

緒 言

近年の悪性腫瘍性疾患の集学的治療の進歩は目覚ましい。かつては手術適応外とされた悪性腫瘍の肺転移に対しても, その集学的治療の1つとしての肺転移巣切除が患者の予後改善に貢献するとの文献的報告が近年相次いでいる。しかしながら, 頭頸部癌の肺転移切除に関する報告は少ない。今回, 我々は頭頸部に原発巣を持つ悪性腫瘍の肺転移に対し, 外科的切除を施行した群の治療成績及び予後予測因子を検討した。また, 離島が多く存在する沖縄県においては, 外科医や麻酔医の不在, 医療機関の規模により悪性疾患の集学的治療が困難な地域も存在する。当院は沖縄県における唯一の大学病院で

あり, その肺転移切除成績を報告することは当該県における癌治療体制を構築する上で意義があると考え報告する。

対象と研究方法

2009年4月より2016年12月までの期間に, 琉球大学医学部附属病院にて頭頸部癌(口腔, 咽頭, 喉頭, その他)からの肺転移巣を切除した21症例27切除術をretrospectiveに検討した。今回の我々の肺切除術の適応は, 基本的にThomfordによる選択基準(1965年)⁸⁾を基本とし, それに加え切除可能であれば両側もしくは多発肺転移でも, 一次的もしくは二期的に肺切除の適応とした。試験開胸や肺生検の手術症例および甲状腺癌からの肺転移切除症例は除外した。原発巣に対する治療として対象全症例において, 手術や化学療法, 放射線治療が施行されていた。男性16例, 女性5例, 年齢 62.0 歳 ± 13 で, 全症例の無再発生存期間(disease free interval: DFI)の中央値は13.0か月(平均値20.2か月, range: 2-79)であった。手術の内訳として, 18例に楔状(部分)切除術, 3例に区

^{*.2*} 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207
琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座

^{2*} 同 胸部心臓血管外科学講座

^{3*} 現所属
〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室1-15-1
東北医科薬科大学医学部呼吸器外科
(受付: 2019年1月25日)

域切除術，5例に肺葉切除術，その他術式1例を施行した（複数回手術を含む）（表1，2）。年齢（<60歳 vs ≥60歳），性別，肺転移巣の腫瘍径（<2.0cm vs ≥2.0cm），原発巣の種別及びStage（I～III vs IV），DFI（<12か月 vs ≥12か月），単発もしくは多発肺転移，片側もしくは両側肺転移，術式（楔状切除 vs 区域切除 vs 葉切除），組織型（扁平上皮癌 vs その他の組織型），喫煙の有無の各因子について，予後の観点から統計学的に解析した。肺切除術後の生存率をKaplan-Meier法を用いて計算した。各群

間の生存率の検定にはLog-rank検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありと判定した。解析にはSAS社のJMP Pro 12.0を用いた。予後確認は琉球大学医学部附属病院がんセンターの協力を得て行なった。

倫理的配慮

本研究は倫理審査委員会にて承認された（委員会名：琉球大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会，承認番号：1328）。

結 果

全症例の肺切除後5年全生存率（overall survival: OS，以下5生率と略す）は56.7%，生存期間中央値（median survival time: MST）は21か月と，他の文献的な肺転移切除群の予後と比較し^{1-7,11)}劣らない成績を得た（図1）。全ての手術が病理組織学的検索にて腫瘍の遺残なく施行された。各因子別の全生存率に関する単解析では，肺転移の腫瘍径 ≥2.0cm が有意な予後不良因子であった（図2， $p = 0.0157$ ）。その他の因子では群間に生存率に関する有意差はなく，また一般的には予後不良因子とされるStageIV群（ $n = 9$ ，5生率70.0%），両肺転移群（ $n = 4$ ，5生率33.3%），多発肺転移群（ $n = 6$ ，5生率40.0%），複数回手術群（ $n = 6$ ，5生率80.0%）との結果を得た（表3-1，3-2）。

表1. 患者の特徴（2009.4～2016.12）

原発巣の特徴		n = 21
性別	男性	16
	女性	5
原発巣	口腔（舌）	5
	咽頭	8
	喉頭	3
	その他	5
原発巣の病期	I～III	12
	IV	9
組織型	扁平上皮癌	17
	その他	4

2009年4月から2016年12月に頭頸部癌からの肺転移を切除した患者

表2. 肺転移切除患者の特徴

年齢（肺転移巣切除時）	62.0 ± 13 (30～83)	手術（n = 27）*	
		楔状（部分）切除	18
		区域切除	3
肺転移の個数		肺葉切除	5
n = 1	15	その他	1
n ≥ 2	6	切除時腫瘍遺残の有無（n = 27）*	
腫瘍最大径（cm）		遺残なし	27
平均	1.97	遺残あり	0
中央値	1.6	無病生存期間（か月）	
（範囲）	(0.5～4.7)	中央値	13.0
< 2	13	平均	20.2 ± 20.2
≥ 2	8	（範囲）	(2～79)
片側もしくは両側			
片側	17		
両側	4		

* 複数回手術を含む

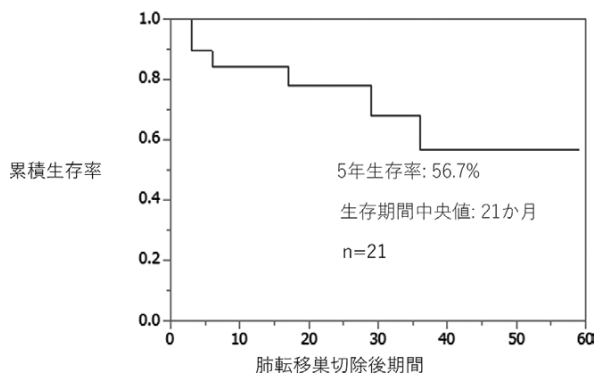


図 1

肺転移切除後の5年生存率は56.7%，生存期間の中央値は21か月であった

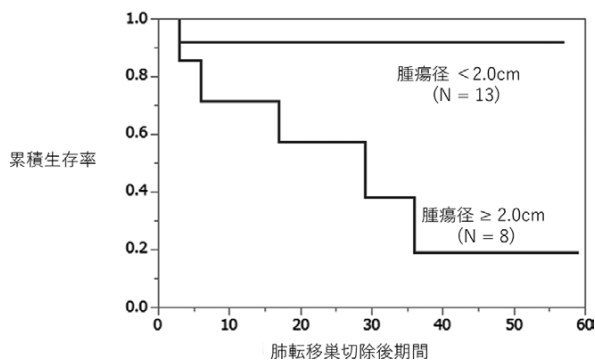


図 2

肺転移径 2 cm 以上が有意な予後不良因子であった ($p = 0.0157$)

表 3 - 1 . 単変量解析の結果 - 1

項目	n = 21	5年生存率 (%)	p value (log-rank 検定)
年齢			
< 60	7	55.6	0.9590
≥ 60	14	56.4	
性別			
男性	16	54.0	0.9625
女性	5	75.0	
腫瘍の個数			
単発	15	63.7	0.0668
多発	6	40.0	
腫瘍径 (cm)			
< 2	13	91.7	0.0157
≥ 2	8	19.1	
片側もしくは両側			
片側	17	60.0	0.1905
両側	4	33.3	

表 3 - 2 . 単変量解析の結果 - 2

項目	n = 21	5年生存率 (%)	p value (log-rank test)
無病生存期間 (か月)			
≤ 12	10	66.7	0.5526
> 12	11	51.4	
原発巣の病期			
I ~ III	12	51.1	0.8096
IV	9	70.0	
組織型			
扁平上皮癌	17	65.0	0.5652
非扁平上皮癌	4	37.5	
手術			
単回	15	29.5	0.2258
複数回	6	80	
喫煙			
+	16	45.0	0.1573
-	5	100.0	

考 察

近年の悪性疾患に対する集学的治療の治療成績の伸びは目覚ましい。今回、我々が検討した頭頸部癌の治療成績も、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬を含めた化学療法、放射線治療や原発巣に対する手術療法の発達により、生命予後の改善がみられる。しかし、頭頸部癌の肺転移に対する切除の有効性に関しては、文献的な検討は徐々にしつつあるものの、確たるエビデンスは得られていないのが現状である。

本検討の特徴として、以下の2点をあげる。

I. ①5生率が良好であること(5-year-OS=56.7%)、②特に複数回手術群でのOSが良いこと(5-year-OS=80.0%/n=6)が挙げられる。まず、①に関しては頭頸部原発巣に対する手術を含む治療の根治性に加え、化学放射線療法、分子標的薬、近年では免疫チェックポイントインヒビターなどを用いた頭頸部悪性腫瘍に対する集学的治療の進歩、肺転移巣が遺残なく適切に切除されたこと、頭頸部癌専門の主治医による適切な術後フォローアップがなされ肺転移の再発を早期に同定し得たこと、などが要因として考えられる。近年の本邦での報告では、Nibuら¹⁾(1997, n=32)は5生率32%、Shionoら²⁾(2009, n=114)は5生率26.5%、MST 26か月、Adachiら³⁾(2015, n=13)は5生率45.7%、MST 23か月、Nakajimaら⁴⁾(2017, n=58)は5生率35.7%、MST 42.2か月と良好な成績を報告しているが、これらと比較しても我々の治療成績は遜色ない。またWinterら¹⁰⁾は無治療の肺転移を来した頭頸部癌の予後はMST 5か月、1年生存率6%と報告しており、単純比較はできないが肺転移切除が生存期間に寄与する可能性がある。

次に、②に関しては再発のhigh risk群に対し比較的短い間隔でフォローのCTが施行され、肺切除し得る早期の段階で肺転移巣が同定されていたことが主因と考えられる。

II. 母集団の半数弱(n=9/21)が頭頸部原発巣の治療開始時点で遠隔転移(全て肺転移)

を伴うStageIVであったことが挙げられる。この治療開始時StageIVの5生率は70%と良好であった(表3-2)。文献的には、原発巣のStageIVは有意な予後不良因子とされている³⁾。今回の症例検討ではこれら2群のサンプル数に大きな差がなかったことを踏まえて考察すると、StageIV群では治療開始時から肺転移を切除することを念頭におき原発巣の治療が開始され、比較的速やかに肺転移切除が施行され、その後も適切な術後化学療法などが施行されたためと考える。当初から肺転移を伴う頭頸部悪性腫瘍であっても、原発巣の治療後に肺転移を切除することで、十分な予後が期待できる可能性を示唆している。

本検討の問題点(study limitation)として、以下の4点をあげる。

1. 今回の検討では、サンプルサイズが小さいことから、統計学的検出力が小さくなった可能性がある。ただし、頭頸部癌の肺転移そのものが手術適応となることが通常あまりなく、過去の研究報告でも症例数が少ない。

2. 観察期間の短いケースが含まれており、5生率とMSTに乖離がみられる。

3. 特に組織型が扁平上皮癌の場合、厳密には原発性肺扁平上皮癌か転移性肺腫瘍かの鑑別は困難である。母集団の選択は切除後の病理所見が頭頸部原発巣からの肺転移、もしくは転移に矛盾しないものを集めたが、原発性肺扁平上皮癌が含まれていた可能性も全くは否定できない。現時点では、病理学的にもその明確な鑑別基準はない。原発巣か転移巣かで術式も変わるが、我々は腫瘍の形状、増大傾向、年齢、Performance States(PS)や呼吸機能を総合的に勘案し、術式を決定している。無論、腫瘍の局在が肺門近くであったり、腫瘍径が大きかったりなどすれば、部分切除でなく区域切除や肺葉切除を選択せざるを得ない。この原発巣か転移巣かを鑑別するための病理学的診断技術・方法の発展も、今後期待されることである。

4. 本検討では、上述の如く腫瘍径<2.0cmの原発性肺扁平上皮癌が含まれている可能性も否定できない。Stage Iの原発性肺癌の予後は

良好であり⁹⁾、このことが本検討においてOSが良好であった一因となった可能性を否定できない。

本検討では、肺転移の腫瘍径 $\geq 2.0\text{cm}$ が有意な予後不良因子であった ($p=0.0157$)。特に2.0cmより小さい径の肺転移は積極的に抽出し肺切除の適応とすることで、より良好な予後が得られる可能性がある。同様の検討を行なった文献的報告では、有意な予後不良因子として原発巣の病期³⁾やDFI^{2~4)}、原発巣の種別^{2,4,6)}などが挙げられている。ただし、頭頸部癌肺転移切除を検討した文献は少なく、これまで確たる予後不良因子は得られていない。

今回の検討では、上記のごとくサンプルサイズが小さく、統計学的検出力が少ないと思われるが、積極的な肺転移巣切除が予後に貢献する可能性があると考えた。今後も症例を蓄積し、多施設で検討を重ね、予後不良因子を確立していくことが肝要と思われた。

また緒言で述べた通り、島嶼県である沖縄県では癌治療の集学的治療の困難な地域や離島が実際に存在する。切除可能な肺転移も根治の対象とされず長期生存の機会が失われているケースも実際に存在すると考えられ、肺転移切除による長期生存の可能性が広く認知されれば、このような患者の中核病院への紹介が増え、僻地の癌治療成績の向上へつながる可能性があり、治療手段の認知も肝要と思われる。肺転移巣切除術は原発性肺癌手術と比較し、比較的高侵襲である肺葉切除と肺門・縦隔リンパ節廓清術は基本的に必要とせず、殆どの症例では単純な肺部分切除で腫瘍切除が可能である。肺転移切除後に再発がなければ、長期予後が期待でき、費用対効果の面でも優れた治療法である。PSが不良な例などでは放射線治療の選択肢もあると思われるが、手術が可能であれば局所治療として切除が最も望ましく、本報告がこれら僻地離島医療の一助となれば幸いである。

結 語

これまでの文献報告に比し、良好な結果が得られた。特に2.0cmより小さい径の肺転移を積

極的に抽出することで予後改善に貢献する可能性があると考えた。肺切除術は基本的に特殊な手術器材を必要とすることはなく、通常の一般外科手術と同様に胸部外科医や麻酔医が常勤すれば、僻地や離島の医療機関でも施行可能である。分子標的薬や免疫チェックポイントインヒビターなど癌薬物療法の発達が目覚ましい現在、それと並行し肺転移の外科治療のエビデンスが今後積み重ねれば、今後の更なる地域の癌医療の質的向上・均一化に貢献できるものと考え、報告した。

本論文の要旨は、第66回日本農村医学会学術総会(2017)にて発表した内容に更なる精緻な予後調査を追加し、修正したものである。

謝 辞

症例の予後調査にご協力頂きました琉球大学医学部附属病院がんセンターに深謝申し上げます。

著者のCOI開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 1997; 18: 391—395.
- 2) Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 856—860.
- 3) Adachi H, Yamamoto T, Saito S, et al. Therapeutic outcome after resection of pulmonary metastases from oral and/or head and neck cancers: complete republication of the article published in *Jpn J Chest Surg. Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63(8): 459—464.
- 4) Nakajima Y, Iijima Y, Kinoshita H, et al. Surgical Treatment for Pulmonary Metastasis of Head and Neck Cancer: Study of 58 Cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 23(4): 169—174.
- 5) Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(6): 572—578.
- 6) Daiko H, Nagai K, Yoshida J, et al. The role of

- pulmonary resection in tumors metastatic from head and neck carcinomas. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 ; 40 : 639—644.
- 7) Wedman J, Balm AJ, Hart AA, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck.* 1996 18(4) : 311—316.
- 8) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT, et al. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965 ; 49 : 357—363,
- 9) 澤端章好, 藤井義敬, 淺村尚生, 他. 2004年肺癌外科切除例の全国集計に関する報告. 肺癌登録合同委員会, 日本肺癌学会, 日本呼吸器外科学会, 日本呼吸器学会. *日呼外会誌* 2011 ; 25(1) : 107—123.
- 10) Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol.* 2008 ; 15 : 2915—2926.
- 11) 淺野久敏, 尾高 真, 塚本 遥, 他. 頭頸部癌肺転移に対する胸腔鏡手術の治療成績. *肺癌* 2018 ; 58 : 83—87.

Prognostic Factors after Resection of Lung Metastasis from Head and Neck Cancer

Takanobu SASAKI^{*,3*}, Takao TERUYA^{2*}, Fusahiro HIRANO^{*}, Shinyu KISE^{*}
Kazuhiko HANASHIRO^{*} and Kazuo AOKI^{*}

We retrospectively evaluated 21 patients with resected lung metastases from head and neck cancers (oral cavity, pharynx, larynx, and others) in our department between April 2009 and December 2016. The 5-year overall survival after lung resection was 56.7% and median survival time was 21 months, which was good compared with findings in the literature. Tumor size of lung metastatic lesion ≥ 2.0 cm was a significant prognostic factor ($p = 0.0157$). No independent prognostic factors were identified in multivariate analysis. Aggressive resection was suggested to contribute to prognosis, especially for pulmonary metastasis with diameter < 2.0 cm. These findings may have wide implications for social medicine.

^{*}*Dept. of Public Health and Hygiene Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan*

^{2*}*Dept. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus*

^{3*}*(presently: Dept. of Thoracic Surgery, Tohoku Medical and Pharmaceutical University)*