

綜 説

肺癌外科治療最前線：歴史・技術革新・未来への展望

濱中一敏* 清水公裕

信州大学医学部外科学教室呼吸器外科学分野

Frontiers in Surgical Treatment of Lung Cancer :
History, Technological Innovations, and Future Perspectives

Kazutoshi HAMANAKA and Kimihiro SHIMIZU

Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words : non-small-cell lung cancer (NSCLC), ground-glass nodule (GGN), pulmonary segmentectomy, three-dimensional computed tomography (3D-CT), perioperative drug therapy

非小細胞肺癌, すりガラス結節, 肺区域切除, 3D-CT, 周術期薬物療法

I はじめに

本邦において、平均寿命が女性87歳、男性81歳を超えるという超高齢化社会をむかえ、生涯のうちにがんと診断される確率は女性で48.9%, 男性で62.1%とされている(2020年がん統計)。このような状況において、がん部位別の死亡率、死亡数ともに第1位である肺癌治療の安全性確保および治療成績向上は、国内のがん診療において非常に重要である。

肺癌に対する標準術式は長らく肺葉切除であったが、近年、本邦および米国において発表された前向き臨床試験において、早期肺癌に対する肺葉切除未満の縮小手術(区域切除および楔状部分切除)の有用性が明らかとなり、2023年の肺癌診療ガイドラインにおいてそれらが標準術式として追加された。さらに、近年開発された分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬は従来の殺細胞性抗癌剤を大きく上回る治療効果を示し、これらの薬剤を手術と併用する周術期薬物療法の発展が目覚ましい。

本稿では肺癌の外科治療とその周辺技術の発展について解説し、周術期薬物療法の進歩についても紹介したい。

II 肺癌外科治療および関連する周辺技術の発展

A 肺癌に対する外科治療の歴史

肺癌に対する外科治療の歴史は1933年 Graham による1期的左肺全摘術の成功に始まる¹⁾。当時の外科手術は、麻酔や手術器具を含むすべての医療技術が現在とは比較にならないような時代であり、その前後には多くの死亡例が蓄積された。36歳でワシントン大学初の外科常任教授に就任し、胸腔内陰圧を考慮した膿胸治療や胆嚢造影法の開発などで既に高名な外科医であった Graham は、喫煙者である患者の Gilmore (産婦人科医) に発見された左上葉肺癌に対し、当初肺葉切除を検討したが、術中の判断から1期的左肺全摘術を施行した。Gilmore は術後に膿胸を合併したものの約2か月半後に退院し、その後は長期生存した。この歴史的な手術の成功から24年後、自身も愛煙家であり肺癌(小細胞癌)で死亡した Graham の病床を最後に見舞ったのは Gilmore であった、との逸話が残されている¹⁾²⁾。さらに現在では考えられないことだが、喫煙が肺癌の原因として提唱され始めたのは1930~40年代以降であり、Gilmore は術後も喫煙を続け、また Graham も喫煙と肺癌の関連について、当初は否定的な意見であったとのことである²⁾。

1950~60年代以降、肺癌に対する肺葉切除の技術が徐々に発展し、肺癌手術の主流は肺全摘から肺葉切除へと移行していった。1960年、Cahan らは肺癌に対する肺葉切除に関して報告した。この論文では、現在、

* Corresponding author : 濱中一敏 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部外科学教室

呼吸器外科学分野

E-mail : kham@shinshu-u.ac.jp

早期肺癌に対して多く行われている選択的リンパ節郭清、すなわち上葉切除では上縦隔郭清（肺門部より頭側）、下葉切除では下縦隔郭清（気管分岐下より尾側）に関する詳細な手技が、精緻な挿図とともに描かれている。しかしその記述のなかでは肺葉切除、特に下葉切除は肺全摘術に耐術のない症例に適応とされるべき、という考察が加えられていた³⁾。1976年、Baylor 医科大学の Paulson らは1945-1969年に行った915例の肺癌手術について解析し、肺葉切除の割合は1945-1959年の52 %（残り48 %は肺全摘）に対し、1960年以降では74 %に増加したことを報告した。また手術関連死亡率は肺全摘9 %に対して肺葉切除では4 %、また肺癌の局在（中枢型・末梢型）に関わらず、肺葉切除と肺全摘術の生存率に差は認められなかったことを報告した⁴⁾。

その後、長きにわたり肺葉切除が肺癌に対する標準術式として行われてきたが、1995年に Lung Cancer Study Group (LCSG) が実施した前向き臨床試験では、3 cm 以下の肺癌に対し、さらに切除範囲を縮小した術式（縮小手術：楔状部分切除または区域切除）と肺葉切除の比較が行われた⁵⁾。本試験では、縮小切除は肺葉切除と比較して局所再発が3倍多く、全生存率（overall survival：OS）では予後不良の傾向（ $p=0.088$ ）、無再発生存率（recurrence-free survival：RFS）では有意に予後不良（ $p=0.016$ ）であることが示された。この結果を受け、早期肺癌に対しても引き続き肺葉切除が標準術式として推奨されることとなった。しかし、この LCSG の臨床試験は術前検査としての胸部 CT が必須でなく、胸部 X 線で発見された3 cm 以下の結節が対象であり、現在の医療水準からはかけ離れた当時の診断技術に基づいて行われた臨床試験であった。近年の高分解能 CT をはじめとする画像診断技術の発展によって、より厳密な小型早期肺癌の発見や正確な臨床病期診断が可能となったことから、小型肺癌に対する縮小手術への期待はその後高まっていくことになる。

B 高分解能 CT の普及と肺腺癌の病理学的特徴

肺癌の臨床病理学的研究の分野では、特に世界有数の CT 機器保有台数を誇っていた本邦において、小型肺癌や単純 X 線では描出されないすりガラス陰影（詳細は後述する）を伴う肺腺癌が多く発見され、それらの腫瘍が外科的に切除されたことで、肺結節の画像および病理学的特徴を解明する研究が多く報告された。病理学の分野では、Noguchi らが肺胞上皮置換型肺癌を含む野口分類を提唱し、現在の Adenocarcinoma in

Situ (AIS) や Minimally invasive adenocarcinoma (MIA) に相当する野口分類 A、B タイプが良好な予後と関連することを報告した⁶⁾。また、画像的にすりガラス陰影を呈する結節（Ground-glass opacity：GGO/-nodule：GGN）については、すりガラス成分を含む画像的腫瘍全体径と、それに含まれる高濃度成分（充実成分）の径の比率（Consolidation to Tumor Ratio：CTR）が腫瘍の悪性度や予後と関連することが報告された^{7,8)}。日本臨床腫瘍グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）が実施した JCOG0201 試験では腫瘍全体径 2 cm 以下、CTR 0.25 以下の画像的特徴が、病理学的非浸潤癌（病理学的にリンパ節転移および脈管侵襲を認めない）であることを予測できることが報告された⁹⁾。その後、GGN を呈する肺癌と良好な予後の関連が次第に明らかになり、2017年の肺癌 TNM 分類の改訂では、T 分類を規定する画像的基準として、それまで用いられてきた、すりガラス成分を含む腫瘍全体径ではなく充実成分径を用いる、という大幅な変更が行われた¹⁰⁾。肺癌の CT 画像における腫瘍全体径、充実成分径、CTR、および TNM 臨床病期における T 因子（cT）の関係と、その代表的な画像を図 1 に示す。

C 肺癌に対する縮小手術と3D-CT の発展

前述の小型肺癌における画像病理学的研究の進歩と並行して、実臨床においても、生理機能的には肺葉切除が可能な小型肺癌や GGN を呈する肺癌症例に対し、“積極的縮小手術”（肺葉切除に非耐術な症例に対する“消極的縮小手術”とは対照的な概念）が試みられ、後方視的研究^{11,12)}や小規模の前向き臨床試験^{13,14)}において良好な成績が報告された。上述の JCOG0201 試験の結果を基にして実施された JCOG0804 試験では、画像的浸潤癌（腫瘍全体径 ≤ 2 cm, CTR ≤ 0.25 ）の基準に該当する画像所見を示す314例に対し積極的縮小手術（部分切除：258例、区域切除：56例）を実施し、5年 RFS 99.7 %という良好な成績を示した¹⁵⁾。この試験は、さらに追跡期間を延長した2023年の報告で10年 RFS 98.6 %と、依然として良好な結果が示され、切除断端の局所再発を1例に認めたのみであり、リンパ節転移や遠隔再発は1例も認めなかった¹⁶⁾。このことから、上述の画像的浸潤癌の診断基準が、正確に病理学的特徴と予後を反映し、それらの患者に対する手術においては、腫瘍の局所切除のみで治癒が期待できることが示唆された。

さらなる画像技術の発展として、高分解能 CT を用

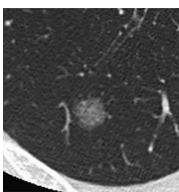
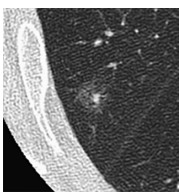
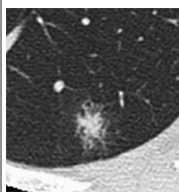
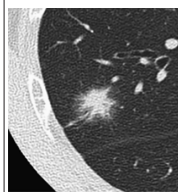
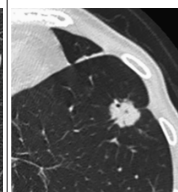
CT 画像					
充実成分径	0 mm	3 mm	7 mm	16 mm	14 mm
腫瘍全体径	12 mm	14 mm	14 mm	22 mm	14 mm
CTR	0	0.21	0.5	0.73	1
cT	Tis	T1mi	T1a	T1b	

図1 肺癌症例のCT画像と Consolidation to Tumor Ratio

上段から 肺癌症例の薄切CT画像、充実成分径（肺血管が透過しない濃度、すなわち肺血管と同程度のCT値を有する部分の径）、腫瘍全体径（すりガラス成分を含む腫瘍全体の径）、充実成分径／腫瘍全体径（CTR）、cT（臨床TNM分類におけるclinical T因子）。CTR：Consolidation to Tumor Ratio, Tis：in situ, T1mi：minimally invasive

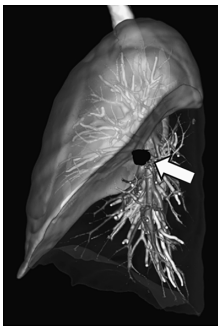
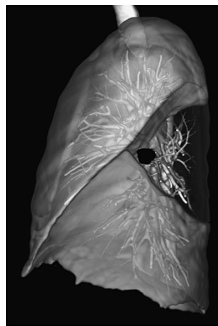
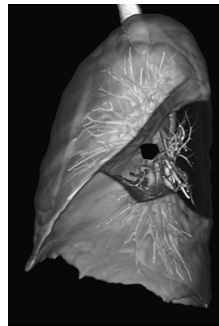
			
術式	肺葉切除 (左肺下葉切除)	区域切除 (S6区域切除)	隣接亜区域を含む S6区域切除
切除容積	784.7 ml	199.1 ml	240.2 ml
全肺容積（両側）	4014 ml		
切除比率	19.5 %	5.0 %	6.0 %

図2 3D-CTを用いた小型肺癌に対する肺葉切除と縮小手術のシミュレーション

左から 肺癌のCT画像（axial画像）、肺葉切除を行った場合、S6区域切除を行った場合（腫瘍－断端距離が近接）、隣接亜区域切除を伴うS6区域切除を行った場合（腫瘍－断端距離は十分得られている）。肺実質の透過部分：切除範囲、白矢印・黒塗り：腫瘍部位。

いた3D-CT技術が登場し、肺の局所解剖、特に区域解剖の研究に広く活用されるようになったことにより、それまで解剖の複雑さと手技の煩雑さから、肺葉切除と比較して難易度の高い手技と考えられてきた肺区域切除を安全かつ正確に行うことが可能となった。当科の清水らは3D-CTを用いた外科的的区域解剖研究を進め、特に区域間を走行する肺静脈（区域間静脈）の走行に着目した区域解剖分類を整理した。さらにこの3D-CT技術を術前シミュレーションに活用して多くの新たな手術手技へ応用した¹⁷⁾⁻²¹⁾。これらの区域解剖に関する研究成果は、後述する近年の区域切除の急

速な普及と発展に大きく寄与している。図2に、3D-CTを用いた左肺下葉S6区域に存在する肺癌症例における、肺葉切除と区域切除のシミュレーションを示す（ザイオソフト社REVORASTMを使用）。本症例ではシミュレーション上、通常のS6区域切除では腫瘍と切除断端の距離が不十分であることが判明したため、実際の手術では隣接亜区域を含むS6区域切除（図の右列）を施行し、切除マージンを確保した。

LCSGによる前向き臨床試験の結果から⁵⁾、小型早期肺癌に対しても肺葉切除が標準術式として四半世紀以上にわたり適応されてきた。しかし、その後の小型

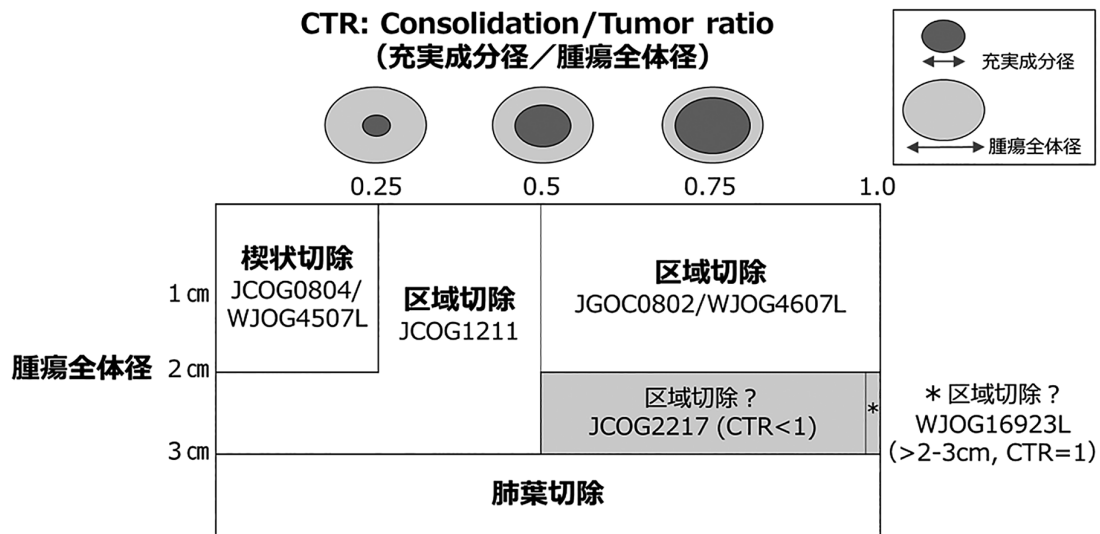


図3 国内の臨床試験に基づく肺癌に対する縮小手術のエビデンスと現在進行中の臨床試験
縦軸は腫瘍全体径、横軸はCTRを示す。腫瘍全体径2-3cmかつCTR<1もしくはCTR=1
については臨床試験が進行中。

肺癌の臨床病理学的特徴の解明や、積極的縮小手術の報告の蓄積、さらに3D-CT技術の発展などを背景に、本邦では肺野末梢小型非小細胞肺癌に対する肺葉切除と縮小切除（区域切除）の第Ⅲ相試験（JCOG0802/WJOG4607L試験）が実施され、その結果が2022年にLancet誌に報告された²²⁾。本試験では、国内70施設から集積された1,106例（肺葉切除554例、区域切除552例）を解析し、局所再発は区域切除で多く認められたにもかかわらず（10.5% vs. 5.4%）、予後の解析ではRFSは両群で同等、5年OSでは区域切除（94.3%）が肺葉切除（91.1%）より有意に良好（HR 0.663）という驚くべき結果が示された。また、同時期に北米で実施され、2023年にNew England Journal of Medicine (NEJM) 誌に報告されたCALGB140503/Alliance試験では充実成分径2 cm以下のT1aN0（当時TNM7版、TNM8版ではT1a-T1bに相当）非小細胞肺癌を対象に、肺葉切除（357例）と縮小切除（340例：楔状切除を含む）の比較が行われ、無病生存率（disease-free survival: DFS）およびOSにおいて両群で同等の成績が示された²³⁾。これらの臨床試験の重要な相違点は2つ挙げられ、1つはJCOG0802試験では腫瘍全体径とCTRをもとにした基準を採用しており、CALGB140503試験は充実径のみを基準にした、ということ。もう1つはJCOG0802試験では縮小手術の術式を区域切除のみに限定したのに対し、CALGB140503試験は楔状部分切除を含めたこと（縮小手術の59.1%

が楔状切除）である²²⁾²³⁾。さらに、本邦で実施されたJCOG1211試験では、腫瘍全体径3 cm以下、CTR≤0.5の非小細胞肺癌に対する単アームの第Ⅲ相試験により、この症例群においても区域切除の有用性が証明され、区域切除の適応が拡大された²⁴⁾。

現在、本邦ではさらなる区域切除の適応拡大を目的とした前向き臨床試験として、腫瘍全体径2-3 cm、0.5<CTR<1を対象としたJCOG2217、2-3 cm、CTR=1（すりガラス成分を伴わない充実型肺癌）を対象としたWJOG16923L、の2つの臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。図3に、本邦におけるCTRと腫瘍全体径に基づく縮小手術のエビデンスおよび進行中の臨床試験の概要を示す。

D 肺癌に対する胸腔鏡下手術の発展

肋骨と胸郭で囲まれた胸腔内臓器である肺を切除するためには、通常、肋間からのアプローチが必要となる。従来の開胸手術、標準開胸と言われる後側方切開による開胸法では、前胸部から斜め後方の肩甲骨背側へ向かう30 cmにもわたる大きな開胸が行われてきた。その後、全身麻酔と分離肺換気（片肺換気）の技術向上に加え、手術器具、手術手技の進歩により胸腔鏡下手術（video-assisted thoracoscopic surgery: VATS）が肺癌の手術にも応用されるようになった。胸腔鏡を用いた肺部分切除は、主に良性疾患を対象として1994年に保険収載され、2000年にはリンパ節郭清を伴う「胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術」として、胸腔鏡下肺葉切

除も新たに保険適用となった。Sugi らは、肺癌に対する VATS と開胸による肺葉切除の前向きランダム化試験を実施し、再発率や予後に差が無いことを2000年に報告したが²⁵⁾、本試験における VATS は8 cm の小開胸を伴うものであり、現在でも呼吸器外科学会が定める胸腔鏡下手術は“8 cm 以下の皮膚切開”と定義されており、直視可能あるいは直視主体の8 cm 以下の小開胸手術 (hybrid VATS) と完全モニター視の胸腔鏡下手術 (complete VATS) が並列に扱われているのが現状である。ちなみに、完全閉鎖空間内での操作が必要であることから気腹 (CO₂送気) が必須となる腹腔鏡手術と違い、肋骨で固定された骨性胸郭で囲まれた胸腔内で行う胸腔鏡手術では、分離肺換気 (片肺換気) によって肺虚脱を得ることで、胸腔内に操作スペースが確保できるため、上述のような直視下の小開胸手術も可能となり、hybrid VATS と complete VATS といった異なる胸腔鏡手術の概念が生じてしまう要因となっている。さらに、手術ポート (操作孔) から挿入する手術器具は内視鏡手術用専用のものだけでなく、開胸 (開腹) 手術時に使用するような器具 (鉗子や剪刀) を使用することも可能であり、これも胸腔鏡手術と腹腔鏡手術の違いの一つである。

2009年には VATS と開胸による肺葉切除を比較したメタ解析が報告され、上記の Sugi らの報告を含む2つのランダム化試験および19の非ランダム化試験 (うち14が本邦からの報告) の解析から、VATS 肺葉切除は開胸手術と比較し術後合併症や局所再発率に差を認めず、5年生存率は VATS で良好との結果が示された²⁶⁾。VATS が肺癌手術に導入された当初は、否定的な意見や「早期癌に限定するべき」との意見もあったが、手技が発展した現在においては、大きな開胸を伴う手術は一部の進行肺癌など高難度手術に限定して実施されるのみとなり、多くの施設で肺癌手術の大部分が内視鏡下に実施されるようになった。また近年、手術支援ロボットの開発が進み、急速に普及している。本邦では2009年に da Vinci (Intuitive 社) が薬事承認され、2018年に肺癌手術にも保険適用となったことを受け、ロボット支援胸腔鏡手術 (robot-assisted thoracoscopic surgery : RATS) による肺癌手術は本邦においても急速に増加している。さらに、2020年に hinotoriTM (Medicaroid 社)、2023年に Saroa (RIVERFIELD 社) がそれぞれ薬事承認され、2024年に呼吸器外科領域で保険収載された。RATS を執刀するには、呼吸器外科専門医資格および当該機器

メーカーの定める資格の取得が求められることや、症例数による術者基準が設定されている。そのため、これまで報告されている RATS による肺癌の手術成績や、RATS と VATS との比較では術者バイアス、つまり RATS 手術はより経験の豊富な外科医が行っている可能性があることは否めないが、ランダム化比較試験やメタ解析で RATS の周術期成績 (出血量、胸腔ドレーン排出量、術後合併症、術後在院期間) は VATS と比較して良好であり、長期予後 (OS, DFS) は同等、との報告²⁷⁾⁻²⁹⁾ が散見される。専門医資格が必須ではなくなる、など、学会が規定する RATS の術者基準が緩和されていくなか、RATS による肺癌手術はさらに増加すると考えられるが、VATS では生じ得なかった RATS 特有の有害事象 (触角の有無に関連する臓器損傷など) の例もあることから、その安全性への十分な配慮が必要である。一方で、今後増加していく肺区域切除、さらに3D-CT 技術などを駆使した複雑な肺区域切除においては、RATS による拡大視野と精緻な操作による利点が大きく、その活用が期待される。

Ⅲ 当科で実践する低侵襲精密肺区域切除と呼吸器外科教育

2020年8月、当科では上述の REVORASTM (Ziosoft 社) を世界に先駆けて導入し、肺区域切除の全症例で活用している。さらに、術中に触知が困難な小型腫瘍や GGN を呈する腫瘍に対しては、呼吸器内科の協力のもと、マイクロ IC チップを腫瘍の近傍に留置する RFID (Radio Frequency Identification) 技術を用いた気管支鏡下マーキング (SuReFInd[®], ホギメディカル) を実施している。この手法は、腫瘍部位の同定に加え、腫瘍と切離境界の間に留置することで、3D-CT シミュレーションに基づく術中ナビゲーションとしても活用している。これらの技術を駆使したロボット支援下肺区域切除において、信州大学呼吸器外科は世界トップクラスの経験を有しており、“信大式低侵襲精密肺区域切除”として実践する肺区域切除術では、個々の症例に応じた複雑な区域・亜区域切除を組み合わせ、バリエーションに富んだ術式を行うことが可能である³⁰⁾。現在、信州大学では手術支援ロボット da Vinci Xi (Intuitive 社) 2台運用しており、このロボット支援下肺区域切除術において日本最多の手術数 (2022年、2023年) を達成している。さらに、2025年1月には、REVORASTM で作成した3D-CT シミュ

レーション画像を複合現実 (Mixed Reality) 技術で観察できるトレーニングシステム「MR Anatomy」(メドトロニック, キヤノン, キヤノン IT ソリューションズ, ザイオソフト) を世界で初めて導入し, 区域解剖のさらなる理解を促進するとともに, 学生や若手医師の教育に活用している。

IV 局所進行肺癌に対する周術期薬物療法の進歩

A 肺癌に対する周術期化学療法

1970年代, 肺癌の術後補助化学療法としてサイクロフォスファミド, メソトレキセート等が使用されていたが, その毒性に見合う効果は得られていなかった。1980年代には, 現在においても殺細胞性抗癌剤の主役であるシスプラチンが登場し, シスプラチンと他の薬剤を併用した治療により奏効率は上昇したが, やはり薬物毒性による QOL 低下からその適応には否定的な意見も多かった³¹⁾。1990年代には第3世代薬と言われるドセタキセル, パクリタキセル, ビノレルビン, ゲムシタビンなどの薬剤をシスプラチンと組み合わせた, プラチナ併用化学療法の効果が示され, 術後補助療法としての臨床試験の結果が相次いで報告された。2008年に Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) により報告された, 複数の臨床試験を統合して解析するメタ解析では, 1995年以降に行われた5つの臨床試験 (ALPI, ANITA, BLT, IALT, JBR-10) から³²⁾⁻³⁶⁾ 集積した4584例が解析され, 術後補助化学療法を受けた患者は5年生存率が5.4%増加し (44.5% vs. 39.1%), 死亡リスクが11%低下した (HR 0.89) ことが示された³⁷⁾。また, シスプラチンと組み合わせる薬剤として, ビノレルビンはその他の薬剤と比較して有用である可能性も示唆された³⁷⁾。

日本国内では, 比較的早期の肺癌に対する内服による術後補助療法の検討が行われた。Kato らは完全切除されたI期肺腺癌患者を対象にウラシル-テガフル配合剤 (UFT) を術後2年間内服するランダム化試験を実施し, 2004年に NEJM 誌に報告した。その結果, UFT を内服した患者では OS が有意に延長することが示された³⁸⁾。本研究では, 特に腫瘍径が3 cm を超える (T2) 群において5年 OS を11% (85% vs. 74%) 向上させることが示された³⁸⁾。さらに, Hamada らは UFT による術後補助療法のメタ解析を行い, 5年 OS が4.6% (81.8% vs. 77.2%) 増加し, 死亡リスクは26%低下した (HR 0.74) ことを報告した³⁹⁾。さらに TNM 分類改訂に伴う T 因子の細分化について

副次解析を行い, 腫瘍径2~3 cm の患者においても5年 OS が6% (88% vs. 82%) 向上し, 有意に良好であったことを示した⁴⁰⁾。これらの結果から本邦の肺癌診療ガイドラインでは病変全体径>2 cm, N0肺腺癌症例に対する UFT 内服術後補助化学療法は推奨度1, エビデンスの強さAとして強く推奨されている (非腺癌では“弱い推奨”)。

B 分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬

肺癌に対する薬物療法において, シスプラチンを中心とする従来の抗癌剤の併用療法に続く新たな薬物療法が, 2002年に世界に先駆けて本邦で承認された分子標的治療薬, Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) のゲフィチニブである。肺癌の腫瘍組織では, 正常肺と比べてEGFRが高発現しており, 第II相試験においてゲフィチニブが日本人, 女性, 腺癌, などに対し高い奏効率を示したことから, 本邦において早期に承認された。しかし, EGFR 発現と奏効率に明らかな関連は認めず⁴¹⁾, 承認時点においては治療効果を予測する明確な因子は不明であった。その後2004年にEGFR 遺伝子変異が腺癌 (21% vs. 2% : 非腺癌), 女性 (20% vs. 9% : 男性), および日本人に多く, 腺癌の日本人女性では同変異が57%と最も多く認められ, これらの特徴がゲフィチニブの臨床的效果と関連しており⁴¹⁾, 逆に効果の無い症例ではEGFR 遺伝子変異が認められなかったことが報告された⁴²⁾。その後多くの分子標的薬が開発され, 現在では多くのドライバー遺伝子 (ALK, RET, ROS1, BRAF, MET) に対応する標的治療薬が使用可能となった。2020年に報告された ADAURA 試験は完全切除されたEGFR 遺伝子変異陽性 (common mutation である Ex19del または L858R), IB-III A 期の非小細胞肺癌に対して, 第3世代のEGFR-TKI であるオシメルチニブを術後補助療法として行う第III相試験で, 2年DFS89% (プラセボ群52%, HR 0.20), と非常に高い効果を示した⁴³⁾。EGFR-TKI には耐性化の問題が知られており, 第1, 第2世代のEGFR-TKI に耐性化した症例の50-60%で認められるEGFR 遺伝子 T790M 変異は耐性化メカニズムの一つと考えられており, T790M を標的とした第3世代のオシメルチニブにはさらなる予後延長効果が期待されていたが, ADAURA 試験の最終報告 (2023年) では, オシメルチニブの術後投与で5年 OS は12%向上し (85% vs. 73%), 死亡リスクは51%低下 (HR 0.49) することが示され, 長期の OS も有意に延

長することが示された⁴⁴⁾。

近年の肺癌薬物療法の劇的な変化を担うもう一つが免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor : ICI) の登場である。本庶らのグループが細胞の自然死 (アポトーシス) に関連する programmed cell death-1 (PD-1) を発見し1992年に報告したが⁴⁵⁾, PD-1阻害薬のニボルマブ, ペムブロリズマブが肺癌に対して本邦で承認されたのは, それから時を経た2015年以降であった。しかしその後の発展は目覚ましく, 肺癌周術期治療への応用も進められている。術後補助療法としては, I B-Ⅲ A期非小細胞肺癌の術後の患者に対し, プラチナ併用補助化学療法を行った後に, アテゾリズマブ (PD-L1阻害薬) を12か月投与する IMpower010試験⁴⁶⁾。術前導入療法としては, I B-Ⅲ A期非小細胞肺癌に対して, 術前からプラチナ併用術前化学療法に加えニボルマブを投与する CheckMate 816試験⁴⁷⁾。さらに術前と術後にペムブロリズマブを投与する (サンドイッチ療法), KEYNOTE-671試験⁴⁸⁾, が報告された。その結果, 2～3年時点での解析ではあるものの, 再発または死亡リスクを42～59 %低下させ, いずれの臨床試験においても周術期 ICI 療法の良好な結果が示された。これらを受け, 肺癌診療ガイドラインでは上述の周術期 ICI 療法が「推奨の強さ :

2」 として弱く推奨された。今後さらに多くの周術期 ICI 療法のエビデンスが得られる見込みであり, 今後はそれぞれの治療法の適切な使い分けが求められるようになることが推測される。

V おわりに

本稿では, 肺癌に対する外科治療の進歩, および関連する画像, 病理, 薬物療法などの技術革新について概説した。近年, 早期肺癌に対する縮小手術の大規模前向き試験の結果が報告され, 肺癌外科治療にパラダイムシフトをもたらした。特に画像技術の進歩と相まって, 肺区域切除の実施件数は急増している。一方で, 分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を用いた肺癌周術期薬物療法は, 従来の化学療法と比較しても高い治療効果を示している。

現在の肺癌診療では, 比較的早期の肺癌に対しては, 区域切除を含む縮小手術などの低侵襲手術を積極的に行い, 心肺機能を含めた生理的身体機能を温存しつつ治癒を目指すことが可能となった。また, 局所進行癌に対しては, 患者ごとに適切な周術期薬物療法を用いることで, 予後の改善が期待される。今後, 肺癌外科治療は手術支援技術の発展によるさらなる低侵襲化と個別化医療の推進により, 一層の発展が期待される。

文 献

- 1) Graham EA, Singer JJ : Successful Removal of an Entire Lung for Carcinoma of the Bronchus. JAMA 101 : 1371-1374, 1933
- 2) D'Amico TA : Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery : Evarts A. Graham (1883-1957). J Thorac Cardiovasc Surg 142 : 735-739, 2011
- 3) Cahan WG : Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 39 : 555-572, 1960
- 4) Paulson DL, Reisch JS : Long-term Survival After Resection for Bronchogenic Carcinoma : Ann Surg 184 : 324-332, 1976
- 5) Ginsberg RJ : Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 60 : 615-623, 1995
- 6) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al : Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer 75 : 2844-2852, 1995
- 7) Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al : Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. Lung Cancer 33 : 17-25, 2001
- 8) Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al : Correlation between computed tomographic findings, bronchioloalveolar carcinoma component, and biologic behavior of small-sized lung adenocarcinomas. J Thorac Cardiovasc Surg 127 : 857-861, 2004
- 9) Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al : A Prospective Radiological Study of Thin-Section Computed Tomography to Predict Pathological Noninvasiveness in Peripheral Clinical IA Lung Cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). J Thorac Oncol 6 : 751-756, 2011
- 10) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al : The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revisions of

the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10: 990-1003, 2015

- 11) Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R: Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 924-928, 2003
- 12) Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N: Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 769-775, 2006
- 13) Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N: Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 71: 956-960, 2001
- 14) Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T: Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg* 73: 1055-1058, 2002
- 15) Suzuki K, Watanabe S, Wakabayashi M, et al: A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 163: 289-301. e2, 2022
- 16) Yoshino I, Moriya Y, Suzuki K, et al: Long-term outcome of patients with peripheral ground-glass opacity-dominant lung cancer after sublobar resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 166: 1222-1231. e1, 2023
- 17) Shimizu K, Nagashima T, Ohtaki Y, et al: Analysis of the variation pattern in right upper pulmonary veins and establishment of simplified vein models for anatomical segmentectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 64: 604-611, 2016
- 18) Nagashima T, Shimizu K, Ohtaki Y, et al: Analysis of variation in bronchovascular pattern of the right middle and lower lobes of the lung using three-dimensional CT angiography and bronchography. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 65: 343-349, 2017
- 19) Shimizu K, Nagashima T, Yajima T, et al: Thoracoscopic Medial-Basal Segment Segmentectomy. *Ann Thorac Surg* 104: e403-406, 2017
- 20) Shimizu K, Mogi A, Yajima T, et al: Thoracoscopic Subsuperior Segment Segmentectomy. *Ann Thorac Surg* 104: e407-410, 2017
- 21) Yajima T, Shimizu K, Mogi A, Kosaka T, Nakazawa S, Shirabe K: Thoracoscopic right middle lobe segmentectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 67: 344-347, 2019
- 22) Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al: Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 399: 1607-1617, 2022
- 23) Altorki N, Wang X, Kozono D, et al: Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 388: 489-498, 2023
- 24) Aokage K, Suzuki K, Saji H, et al: Segmentectomy for ground-glass-dominant lung cancer with a tumour diameter of 3 cm or less including ground-glass opacity (JCOG1211): a multicentre, single-arm, confirmatory, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 11: 540-549, 2023
- 25) Sugi K, Kaneda Y, Esato K: Video-assisted Thoracoscopic Lobectomy Achieves a Satisfactory Long-term Prognosis in Patients with Clinical Stage IA Lung Cancer. *World J Surg* 24: 27-31, 2000
- 26) Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27: 2553-2562, 2009
- 27) Zhang J, Feng Q, Huang Y, Ouyang L, Luo F: Updated Evaluation of Robotic- and Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy or Segmentectomy for Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 12: 853530, 2022
- 28) Tasoudis PT, Diehl JN, Merlo A, Long JM: Long-term outcomes of robotic versus video-assisted pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of reconstructed patient data. *J Thorac Dis* 15: 5700-5713, 2023
- 29) Catelli C, Corzani R, Zanfrini E, et al: Robotic Assisted (RATS) versus Video-Assisted (VATS) lobectomy:

- A monocentric prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 49: 107256, 2023
- 30) 江口 隆, 清水公裕: 早期肺癌に対する最新の外科治療 信大式低侵襲精密肺区域切除の実際. *信州医誌* 69: 167-177, 2021
 - 31) Williams CJ: Chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 60: 9-11, 1989
 - 32) Scagliotti GV: Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *CancerSpectrum Knowl Environ* 95: 1453-1461, 2003
 - 33) Douillard JY, Rosell R, Lena MD, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 719-727, 2006
 - 34) Waller D, Peake M, Stephens R, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 173-182, 2004
 - 35) Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al: Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28: 35-42, 2010
 - 36) Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 352: 2589-2597, 2005
 - 37) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26: 3552-3559, 2008
 - 38) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 350: 1713-1721, 2004
 - 39) Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al: Meta-Analysis of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With Tegafur-Uracil in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 23: 4999-5006, 2005
 - 40) Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, et al: Effect of Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Tegafur-Uracil on Survival in Patients with Stage IA Non-small Cell Lung Cancer: An Exploratory Analysis from a Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *J Thorac Oncol* 4: 1511-1516, 2009
 - 41) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* 304: 1497-1500, 2004
 - 42) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW: Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-2139, 2004
 - 43) Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383: 1711-1723, 2020
 - 44) Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al: Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 389: 137-147, 2023
 - 45) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 11: 3887-3895, 1992
 - 46) Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398: 1344-1357, 2021
 - 47) Forde PM, Spicer J, Lu S, et al: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386: 1973-1985, 2022
 - 48) Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389: 491-503, 2023

(R 7. 3. 31 受稿)