

原発性肺癌の臓器転移に関する解析（第二報）

原 田 徹¹ 河 上 牧 夫² 氏 田 万寿夫³
斉 藤 祐 二⁴ 尾 高 真⁴ 佐 藤 修 二⁴
秋 葉 直 志⁴

¹東京慈恵会医科大学病理学講座

²東京慈恵会医科大学病院病理部

³東京慈恵会医科大学放射線医学講座

⁴東京慈恵会医科大学外科学講座

（受付 平成 18 年 6 月 15 日）

ANALYSIS OF METASTASIS IN PRIMARY LUNG CANCER (SECOND REPORT)

Tohru HARADA¹, Makio KAWAKAMI², Masuo UJITA³,
Yuji SAITO⁴, Makoto ODAKA⁴, Shuji SATO⁴,
and Tadashi AKIBA⁴

¹*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Pathology, Clinical Service, The Jikei University School of Medicine*

³*Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine*

⁴*Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine*

To clarify the metastatic properties of primary lung cancer, we analyzed 787 autopsy cases of lung cancer from 1956 through 2005 at The Jikei University Hospital. In our first report we described the general incidence of lung cancer. In the present report, we investigated the affinity between lung cancer cells and organs by studying the metastatic incidence of lung cancer, blood flow distribution adjustment, and the metastatic magnitude and performing correlation analysis of coincidence among metastatic organs. We also analyzed distant metastasis and direct invasion separately. The three cardinal metastatic organs of primary lung cancer were the liver, bone, and the adrenal gland. As expected, the chest wall and structures of the mediastinum were the main sites of direct invasion. The rates of distant metastasis were higher in younger patients and female patients and for adenocarcinomas. In contrast, the rates of direct invasion were higher in older patients and male patients and for squamous cell carcinomas and small-cell carcinomas. Moreover, the rate of direct invasion increased with primary lung cancer size, but the rate of distant metastasis did not. We found the some histological subtypes of lung cancer tended to metastasize to certain organs. Papillary adenocarcinomas showed the greatest tendency to metastasize to the central nervous system, especially in female patients. Small-cell carcinomas and anaplastic carcinomas were more likely to metastasize to the liver and pancreas. Primary lung cancers were known to frequently metastasize to the adrenal gland, but we found in the present study that this tendency could be explained by blood flow distribution and metastatic magnitude through correlation analysis.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2006 ; 121 : 223-40)

Key words: lung cancer, tumor metastasis, autopsy

I. 結 言

肺癌は本邦においても増加している悪性腫瘍の1つである。この肺癌の実態を検索すべく、剖検症例の解析をこれまで行ってきた。肺癌の頻度解析に関してはすでに第一報として報告をした¹⁾が、続いて腫瘍の予後を大きく左右する転移の実像に関し分析を試みた。

一般に転移症例は外科的治療の対象になり難しく、手術症例は癌転移の全体像を把握するには適していない。画像診断の進歩はめざましいものの、この種の分析には不十分で、臓器転移の存在の確証を得るには病理解剖に依存せざるを得ない。また、転移の実態に関する従来の報告^{2)~4)}は、ほとんどが頻度解析のみに終止し、転移現象の示す臓器の特性、腫瘍細胞との親和性に関しては必ずしも配慮されていない。今回は、剖検症例を用い原発性肺癌の転移現象の特性を、従来とは異なる角度から観察することとした。

II. 対 象 と 方 法

1956年から2005年までに東京慈恵会医科大学附属病院で行われた肺癌剖検787例を用い、病理報告書および臨床記載用紙から、病理および臨床情報を書き出し、データベース化した。このデータを基に、以下の事項について解析を試みた。

1. 各臓器別の遠隔転移および直接進展の頻度解析

臓器別の各転移・進展頻度および性別、年齢(平均年齢、年齢層)、原発巣の大きさ、組織型といった各要素との関連性を検討した。

2. 転移親和力(臓器別血液分配率による遠隔転移率補正)

Guyton and HallのTextbook of Medical Physiologyによる心拍出量の臓器分配率^{5)~7)}を用いて、各臓器の遠隔転移率を除いて補正した。血行性転移を想定した場合、遠隔転移の頻度は臓器血液分配率に比例することが予想される。この血液還流量の要因を除去することで、遠隔転移を起こしやすい別の要因を見出そうということがこの事項での目的である。この際補正された遠隔転移率を臓器転移親和性の高さ(転移親和力)として、臓器別に検討した。ただし、ここでは門脈血の分配率が21%になっている。肝臓門脈へは胃から直

腸までの消化管と脾臓、脾臓からの血液が還流しており、さらにこのうちの4/5(約17%)が消化管から、1/5(約4%)が脾臓・脾臓からとされている⁸⁾。したがって、胃、小腸、結腸、直腸への転移は消化管(alimentary tract)として一括し、新たに遠隔転移率を算出、血液分配率17%で補正した。また、片肺への血液は右心系から還流する血流の50%として扱った(Fig. 10)。

3. 転移マグニチュード

臓器転移と一言にいっても、顕微鏡観察で初めて確認される状態と肉眼的にびまん性や多発性・巨大性に転移を確認できる状態とでは、意味合いが異なる。両者には転移の病勢として明らかな差がある。この差を、個々の腫瘍自体が含有する転移しようとする病勢の差と考え、転移のマグニチュードとし、数値化を試みた。すなわち、各症例の臓器遠隔転移の状態を『0:転移なし, 1:顕微鏡的転移, 2:1と3の中間, 3:巨大, 多発, びまん性転移を呈する高度転移』の4水準に分け、マグニチュードと定義した。なお、直接進展については遠隔転移とは異なるとして0と評価した。肺癌症例ごと、あるいは臓器別の総和および平均値を求め、性別、年齢(平均年齢、年齢層)、臓器、原発巣の大きさ、組織型の要素とどのような相関関係を示すかを解析した。

4. 相関解析

単相関マトリックスを行って、各臓器間の遠隔転移相関性を検討した。

なお、肺転移に関しては対側肺への転移の有無でもって定義した。

本研究は、東京慈恵会医科大学内に設置された倫理委員会へ申請を行い、同委員会の審査の結果、研究の遂行を許可された。

III. 結 果

1. 臓器別遠隔転移率

1) 頻度(Fig. 1, Table 1)

対側肺遠隔転移率が49.4%と最高で、ついで肝臓42.2%、骨39.1%、副腎35.7%、腎臓26.3%、大脳22.8%、これに心臓、脾臓が続いている。

2) 性別(Fig. 2, Table 1)

大半の臓器で女性が男性の転移率を上回り、対側肺、大脳、小脳、結腸で統計的に有意差が得

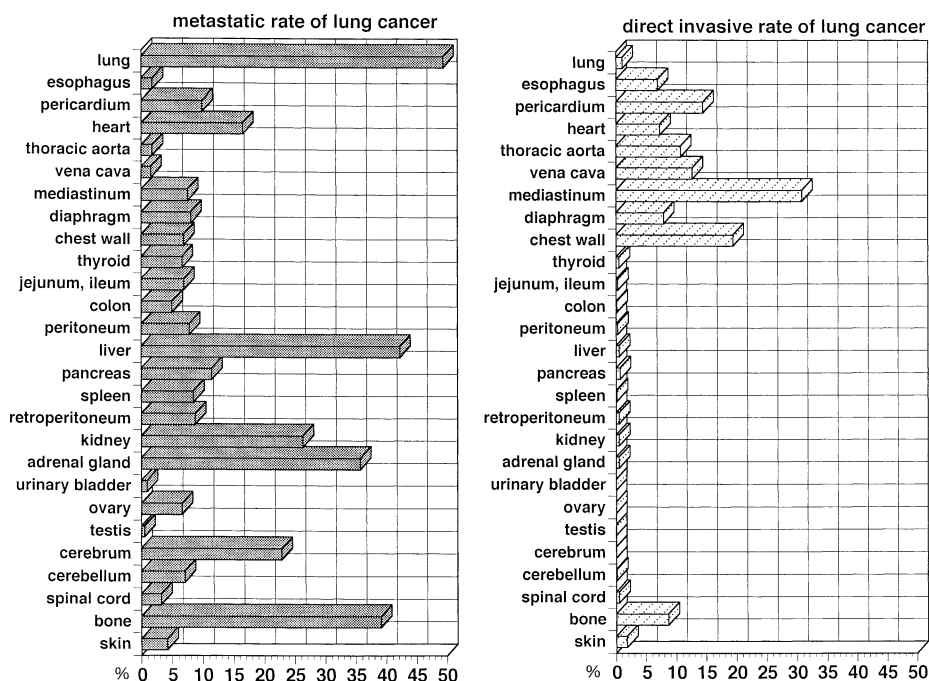


Fig. 1. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer, except for lymph nodes

Table 1. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer, compared between male and female (Fisher's exact probability test * $p < 0.05$, ** $p < 0.1$)

Metastatic ratio (%)	male	female	total	Direct invasion ratio (%)	male	female	total
*lung	47.3	56.2	49.4	mediastinum	31.1	29.9	30.8
liver	41.6	44.1	42.2	chest wall	19.9	17.9	19.4
bone	39.2	38.7	39.1	pericardium	14.1	15.8	14.5
adrenal gland	35.5	36.6	35.7	vena cava	13.7	9.2	12.7
kidney	25.9	27.5	26.3	thoracic aorta	11.1	9.8	10.8
*cerebrum	20.7	29.5	22.8	bone	9.6	5.9	8.7
heart	15.9	18.5	16.5	diaphragm	8.4	6.5	7.9
pancreas	11.1	12.4	11.4	heart	6.9	8.7	7.3
pericardium	9.2	12.0	9.9	esophagus	7.4	5.4	6.9
retroperitoneum	8.6	9.4	8.8	muscle	2.7	1.1	2.3
spleen	8.7	7.6	8.5	skin	1.8	1.6	1.8
diaphragm	8.4	7.1	8.1	*lung	0.5	2.7	1.0
**peritoneum	6.9	10.8	7.8	pancreas	0.8	0.0	0.6
mediastinum	7.4	8.2	7.5	*soft tissue	0.2	2.1	0.6
*cerebellum	5.8	11.1	7.1	kidney	0.5	0.6	0.5
jejunum, ileum	6.7	7.6	6.9	adrenal gland	0.5	0.5	0.5

Table 1. Continued

Metastatic ratio (%)	male	female	total	Direct invation ratio (%)	male	female	total
chest wall	6.8	7.1	6.9	liver	0.7	0.0	0.5
thyroid	6.7	6.5	6.7	retroperitoneum	0.5	0.6	0.5
ovary		6.6	6.6	spinal cord	0.5	0.5	0.5
*colon	4.0	8.1	5.0	thyroid	0.5	0.5	0.5
*skin	3.2	7.5	4.2	gallbladder	0.3	0.0	0.3
stomach	3.2	6.0	3.8	jejunum, ileum	0.3	0.0	0.3
brain stem	3.1	4.4	3.4	peritoneum	0.3	0.0	0.3
spinal cord	3.0	3.8	3.2	brain stem	0.2	0.0	0.1
muscle	3.2	2.7	3.1	cerebellum	0.2	0.0	0.1
pituitary	2.8	2.8	2.8	colon	0.0	0.5	0.1
rectum	1.8	1.6	1.8	spleen	0.2	0.0	0.1
thoracic aorta	1.8	1.6	1.8	breast	0.0	0.0	0.0
esophagus	1.7	2.2	1.8	cerebrum	0.0	0.0	0.0
uterus		1.7	1.7	epididymis	0.0		0.0
vena cava	1.8	0.5	1.5	meninx (cerebrum)	0.0	0.0	0.0
meninx (cerebrum)	1.3	2.1	1.5	meninx (spinal)	0.0	0.0	0.0
gallbladder	1.0	2.2	1.3	oral, tonsil, larynx, pharynx	0.0	0.0	0.0
prostate	1.2		1.2	other veins	0.0	0.0	0.0
soft tissue	1.2	0.5	1.0	ovary		0.0	0.0
urinary bladder	0.8	1.1	0.9	parathyroid	0.0	0.0	0.0
salivary gland	0.8	0.0	0.6	pituitary	0.0	0.0	0.0
meninx (spinal)	0.7	0.5	0.6	prostate	0.0		0.0
oral, tonsil, larynx, pharynx	0.7	0.5	0.6	rectum	0.0	0.0	0.0
other veins	0.8	0.0	0.6	salivary gland	0.0	0.0	0.0
testis	0.5		0.5	seminal vesicle	0.0		0.0
ureter	0.3	0.6	0.4	stomach	0.0	0.0	0.0
parathyroid	0.0	1.1	0.3	testis	0.0		0.0
breast	0.2	0.5	0.3	ureter	0.0	0.0	0.0
epididymis	0.2		0.2	urinary bladder	0.0	0.0	0.0
seminal vesicle	0.0		0.0	uterus		0.0	0.0

られた (Fisher's exact probability test, $p < 0.05$). ちなみに, 遠隔転移率 5% 以上の臓器で男性が女性の転移率を上回っていたのは骨, 脾臓, 横隔膜, 甲状腺の 4 臓器のみであった.

3) 平均年齢 (Fig. 3, Table 2)

遠隔転移率 5% 以上の臓器で平均年齢を算出した. 遠隔転移の有無の比較では, 転移症例の方が若い傾向にあった. ことに, 肺, 骨, 副腎, 腎臓, 大脳, 心臓, 脾臓, 心嚢, 腹膜, 卵巣の 10 臓器で

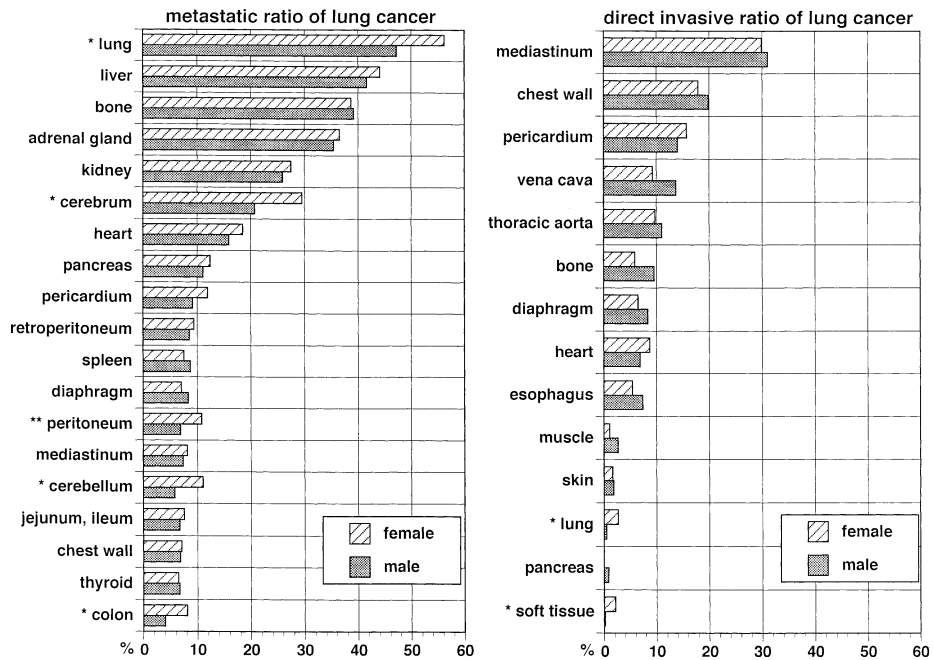


Fig. 2. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer, compared with gender (Fisher's exact probability test * $p < 0.05$, ** $p < 0.1$)

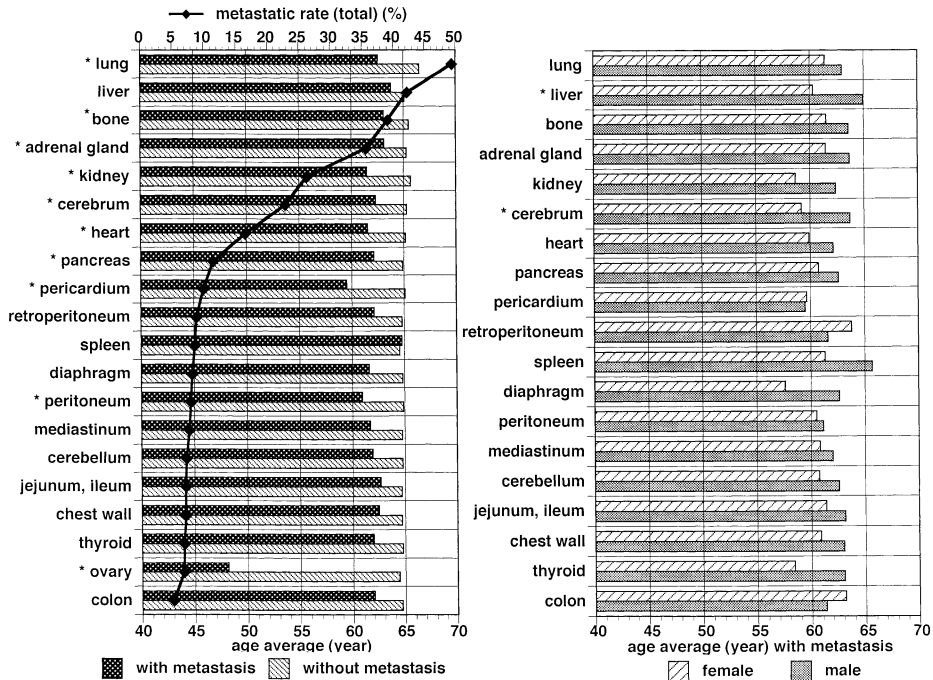


Fig. 3. Age average, compared between metastasis case and no metastasis case, male and female (unpaired t -test * $p < 0.05$)

Table 2. Age average, compared between metastasis case and no metastasis case, direct invasion case and no direct invasion case (unpaired t -test $*p < 0.05$)

age average total (year)	without metastasis	with metastasis	without direct invasion	with direct invasion
lung	*66.5	62.5	64.5	64.1
esophagus	64.5	64.1	64.4	65.7
pericardium	*65.1	59.5	*65.0	61.7
heart	*65.1	61.5	64.6	63.5
thoracic aorta	64.6	61.4	64.5	65.2
vena cava	64.6	60.3	64.5	65.1
other veins	64.6	56.0	64.5	
mediastinum	64.7	61.7	64.6	64.3
diaphragm	*64.8	61.6	64.6	64.0
chest wall	64.7	62.5	64.6	64.2
breast	64.5	60.0	64.5	
oral, tonsil, larynx, pharynx	64.5	62.8	64.5	
salivary gland	64.5	66.8	64.6	
thyroid	64.7	62.0	64.5	67.3
parathyroid	64.5	65.0	64.5	
stomach	64.7	62.0	64.6	
jejunum, ileum	64.7	62.7	64.6	65.0
colon	64.7	62.0	64.5	70.0
peritoneum	*64.9	60.9	64.5	67.0
liver	65.1	63.8	64.5	65.8
gallbladder	64.6	63.7	64.6	61.0
pancreas	*64.9	62.1	64.5	69.4
spleen	64.5	64.7	64.6	60.0
retroperitoneum	64.8	62.1	64.5	68.8
kidney	*65.7	61.5	64.5	68.0
adrenal gland	*65.3	63.1	64.5	58.0
rectum	64.7	58.6	64.6	
urinary bladder	64.6	58.0	64.5	
ureter	64.5	66.3	64.5	
uterus	63.5	56.3	63.3	
ovary	*64.4	48.2	63.3	
prostate	64.9	63.6	64.9	
seminal vesicle	64.9		64.9	
testis	64.9	58.7	64.9	
epididymis	64.9	82.0	64.9	
cerebrum	*65.3	62.3	64.6	
cerebellum	64.8	61.9	64.6	53.0
brain stem	*64.8	59.2	64.6	53.0
meninx (cerebrum)	64.6	59.3	64.5	
spinal cord	64.6	60.3	64.4	70.5
meninx (spinal)	64.6	58.2	64.5	
pituitary	64.5	61.3	64.4	
bone	*65.5	63.1	64.6	64.0
skin	64.6	63.3	64.5	64.7
muscle	64.7	60.2	64.5	65.5
soft tissue	64.6	59.1	64.5	64.6

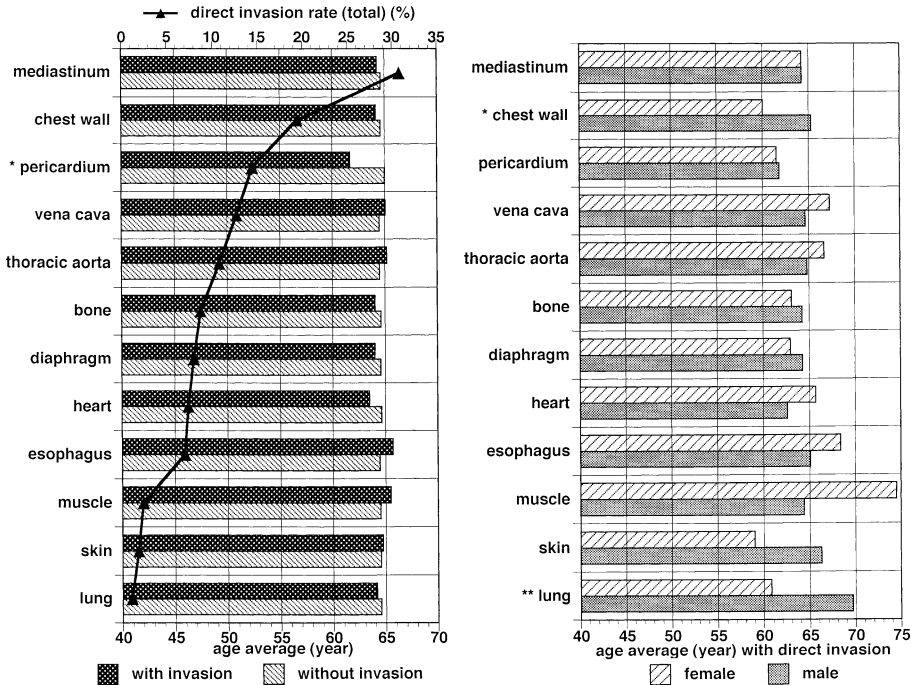


Fig. 4. Age average, compared between direct invasion case and no direct invasion case, male and female (unpaired t -test $*p < 0.05$, $**p < 0.1$)

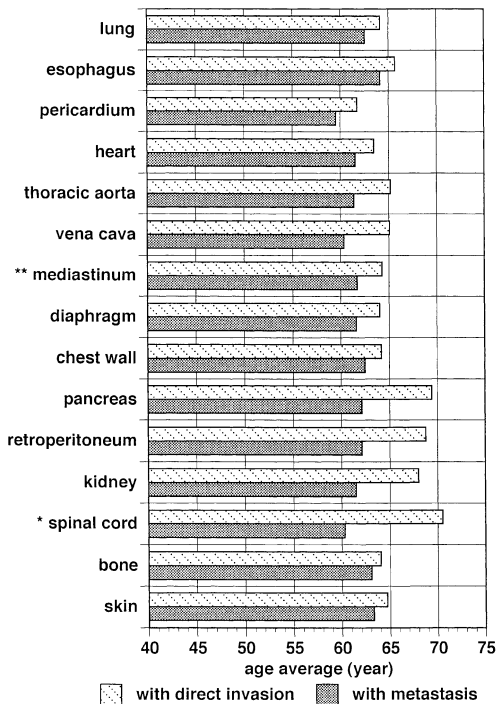


Fig. 5. Age average, compared between metastasis case and direct invasion case (unpaired t -test $*p < 0.1$, $**p < 0.2$)

は、対応のない t 検定にて $p < 0.05$ となり、統計学的な有意差が得られた。例外は、脾臓転移のみであった。遠隔転移症例を性別に比較すると心臓、後腹膜、結腸以外ではすべて女性の方が若くなっており、肝臓、大脳では対応のない t 検定にて統計学的な有意差を得た ($p < 0.05$)。

4) 年齢階層 (Fig. 6)

40 歳から 80 歳までを 10 歳ごとの年齢に区切り、40 歳未満と 80 歳以上を加えて年齢階層を区分した。遠隔転移率 8% 以上の臓器では、(1) 40 歳未満の若年層で高い転移率を示し右下がりになる肺、肝、骨、後腹膜に代表される転移パターン、(2) 40 歳以上 50 歳未満に最も高い転移率を示す腎臓、大脳、心臓、脾臓の転移パターン、それに (3) 50 歳以上 60 歳未満でピークとなる副腎、脾臓、心臓、横隔膜に代表される転移パターンの 3 型に分けられた。いずれにしても 60 歳未満の年代での転移率が高いことがわかる。

5) 原発巣のサイズ (Fig. 7)

肺原発巣のサイズを 1 cm 未満、1 cm 以上 2 cm 未満、2 cm 以上 3 cm 未満、3 cm 以上 5 cm 未満、

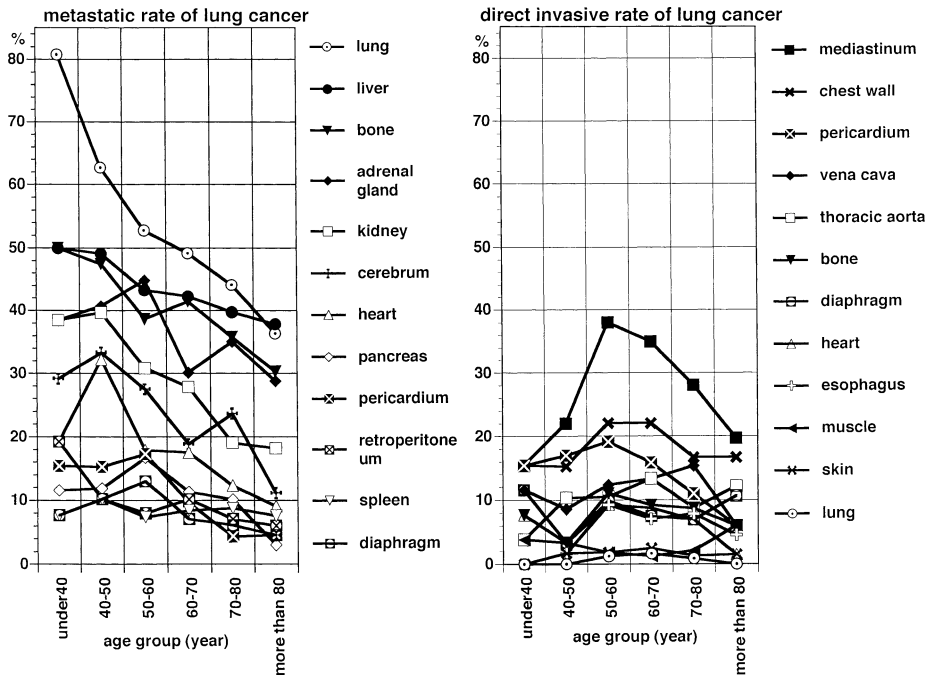


Fig. 6. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer in age groups

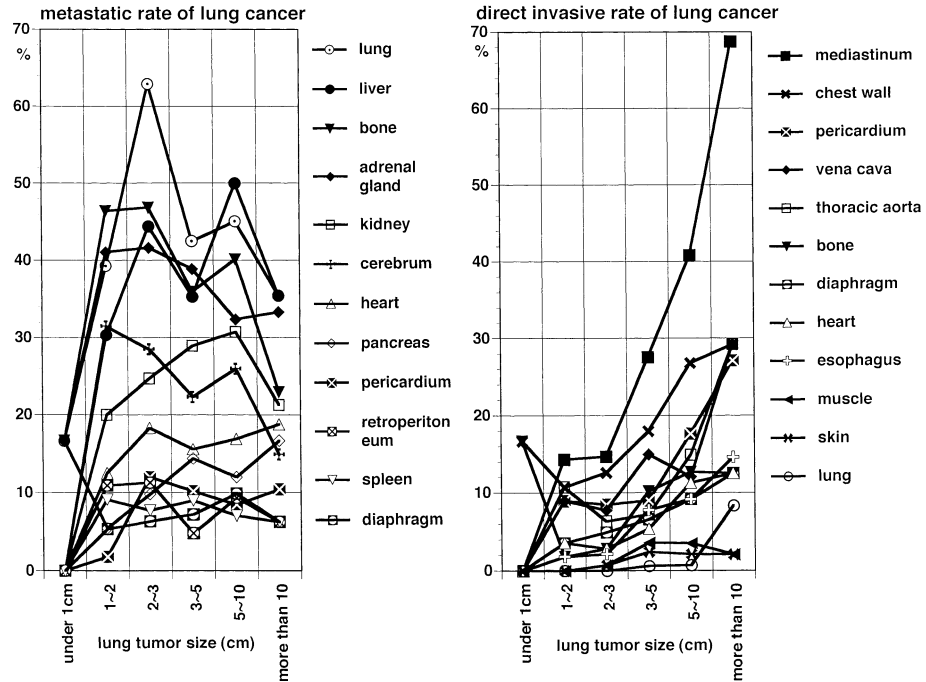


Fig. 7. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer in primary tumor size

5 cm 以上 10 cm 未満, 10 cm 以上の階層に分け, その大きさが剖検記録上明確に数値で記載されているものはその最長径を (例: 12×8×5 cm ならば 10 cm 以上に), また, 鶏卵大・小児頭大等の記載については適当と思われる大きさに数値還元して分類した. 結果は, (1) 2 cm 以上 3 cm 未満で転移率のピークを示す肺, 骨, 副腎に代表されるパターンと, (2) 5 cm 以上 10 cm 未満でピークを示す肝臓, 腎臓に代表されるパターンが大半を示し, (3) 大脳や脾臓では 1 cm 以上 2 cm 未満が最も高い転移率を示していた. その他, (4) 心臓, 脾臓では 10 cm 以上で最も高い転移率を示していた.

6) 組織型

代表的な肺癌組織型と臓器別の遠隔転移率を比較してみると, 大方腺癌の転移率が高く, 扁平上皮癌や小細胞癌を上回っていた. 肺, 骨への遠隔転移率を, 腺癌と扁平上皮癌, 小細胞癌との間で比較すると, 統計学的な有意差が得られた (χ^2 検定 $p < 0.05$). また, 未分化癌・多形癌 (一括して算出) は遠隔転移, 直接進展双方とも高い率を示す傾向にあった. 臓器別には, 肝臓の遠隔転移で

は小細胞癌および未分化癌・多形癌の転移率が腺癌よりも高く, 同様の傾向は脾臓でも見られ, 特徴的であった (Fig. 8-1). 肝臓, 脾臓の遠隔転移を小細胞癌と扁平上皮癌, 腺癌との間で比較すると, いずれも統計学的な有意差を認めた (χ^2 検定 $p < 0.05$).

腺癌の中ではとくに乳頭状腺癌で, 大脳, 小脳, 脊髄への転移率が他の腺癌系組織型よりも 10% またはそれ以上高い率を示していた. この 3 臓器への転移率を, 乳頭状腺癌と ① 乳頭状腺癌以外の腺癌全体, ② 管状腺癌, ③ 肺胞上皮癌との各 3 組織型間で差があるか, χ^2 検定を行った. 結果は, 大脳, 脊髄が ①②③ とも $p < 0.05$, 小脳は ①② で $p < 0.1$ となり, 統計学的な有意差を得た. 乳頭状腺癌のもつ中枢神経系への高い組織親和性が窺われた結果であるが, ことに女性の大脳への転移率は 85.7% ときわめて高い率を示していたことが特筆された. 乳頭状腺癌の大脳遠隔転移率に性差があるか χ^2 検定を行うと, $p = 0.0479$ の値を得, 有意差が示された (Fig. 9, Table 3).

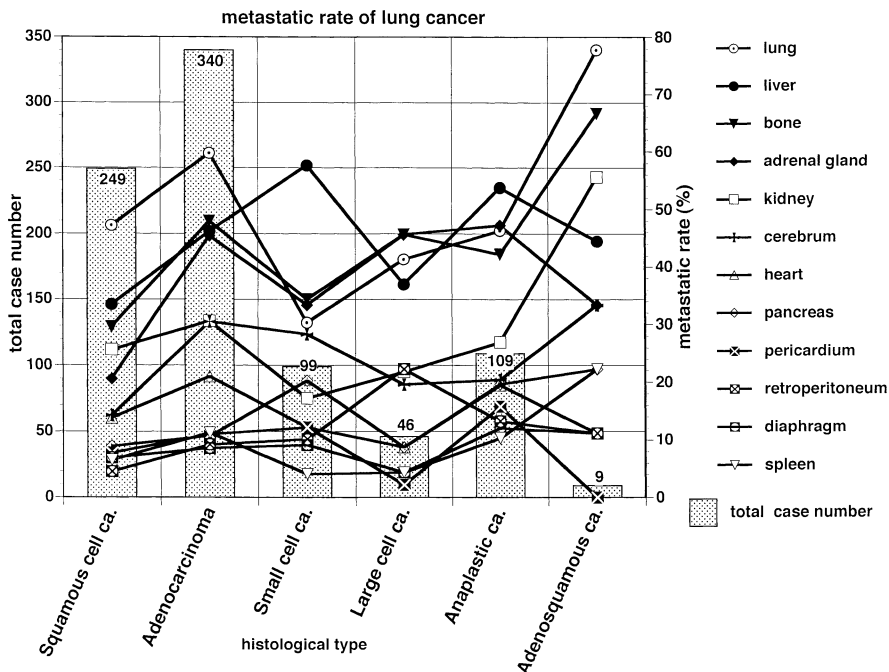


Fig. 8-1. The percentage of metastasis to organs from lung cancer in histological subtypes

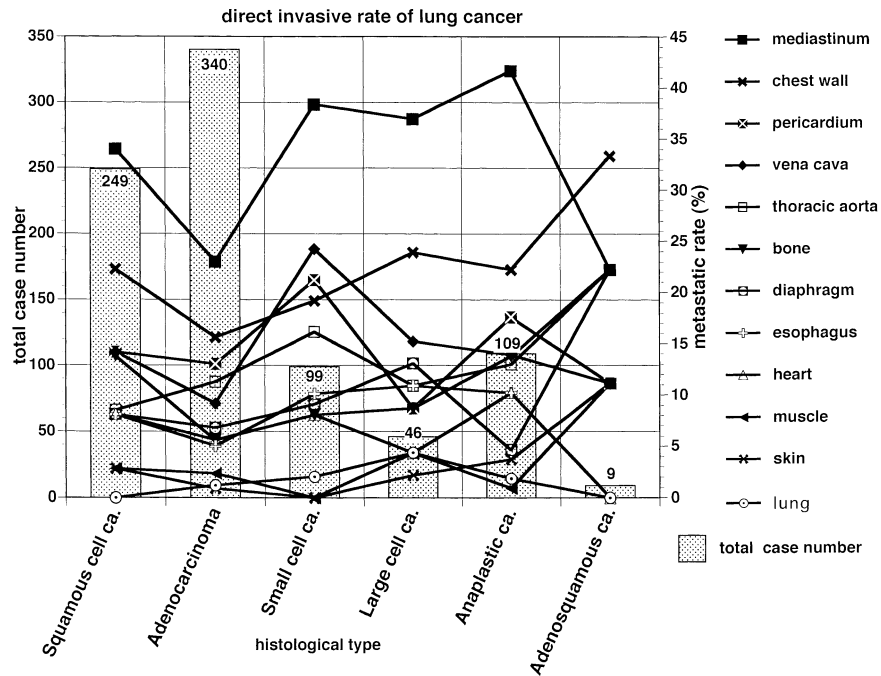


Fig. 8-2. The percentage of direct invasion to organs from lung cancer in histological subtypes

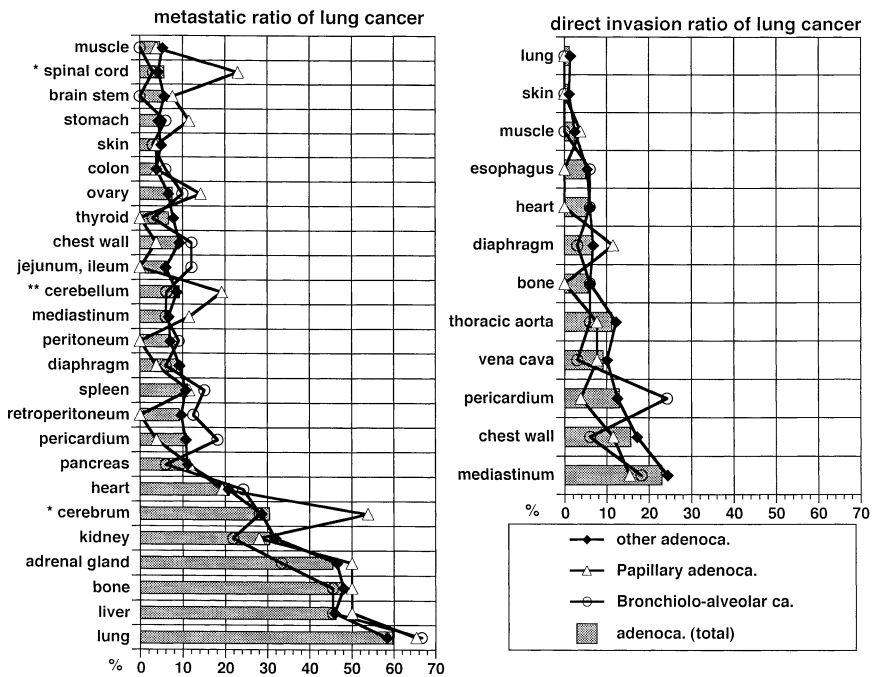


Fig. 9. The percentage of metastasis and direct invasion to organs from lung cancer in adenocarcinoma subtypes (χ^2 test * $p < 0.05$, ** $p < 0.1$)

Table 3. The percentage of metastasis to organs from lung cancer, compared between total adenocarcinoma and papillary adenocarcinoma (χ^2 test * $p < 0.05$, ** $p < 0.1$)

metastatic ratio (%)	male		female		both		Histology total
	Adenoca. (total)	Papillary adenoca.	Adenoca. (total)	Papillary adenoca.	Adenoca. (total)	Papillary adenoca.	
lung	56.0	57.9	69.6	85.7	59.7	65.4	49.7
liver	46.0	47.4	46.7	57.1	46.2	50.0	43.9
bone	48.8	57.9	45.7	28.6	47.9	50.0	39.4
adrenal gland	45.7	47.4	44.6	57.1	45.4	50.0	36.4
kidney	28.2	22.2	37.0	42.9	30.6	28.0	26.6
*cerebrum	27.0	<u>42.1</u>	39.6	<u>85.7</u>	30.4	<u>53.8</u>	23.3
heart	20.6	15.8	22.0	28.6	20.9	19.2	16.9
pancreas	10.5	5.3	10.9	28.6	10.6	11.5	12.3
pericardium	9.3	5.3	15.4	0.0	10.9	3.8	10.1
retroperitoneum	9.7	0.0	7.7	0.0	9.2	0.0	8.9
diaphragm	9.3	5.3	6.6	0.0	8.6	3.8	8.5
spleen	10.9	5.3	12.0	28.6	11.2	11.5	8.4
jejunum, ileum	5.7	0.0	7.6	0.0	6.2	0.0	8.1
mediastinum	7.7	15.8	5.5	0.0	7.1	11.5	8.0
peritoneum	6.1	0.0	8.7	0.0	6.8	0.0	8.0
chest wall	8.9	5.3	9.9	0.0	9.1	3.8	7.7
**cerebellum	7.8	<u>21.1</u>	13.2	14.3	9.3	<u>19.2</u>	7.2
thyroid	6.9	0.0	6.5	0.0	6.8	0.0	6.7
ovary			7.6	14.3	7.6	14.3	6.2
skin	4.0	5.3	6.5	0.0	4.7	3.8	5.1
colon	3.2	0.0	6.5	14.3	4.1	3.8	5.0
stomach	4.0	15.8	7.6	0.0	5.0	11.5	4.0
*spinal cord	4.5	<u>21.1</u>	8.8	<u>28.6</u>	5.7	<u>23.1</u>	3.6
brain stem	4.9	5.3	6.6	14.3	5.4	7.7	3.2
muscle	4.8	5.3	4.3	0.0	4.7	3.8	3.0
pituitary	4.5	5.3	4.5	0.0	4.5	3.8	2.6
esophagus	2.8	10.5	1.1	0.0	2.4	7.7	2.2
meninx (cerebrum)	1.6	10.5	4.4	0.0	2.4	7.7	1.5
prostate	1.2	10.5			1.2	10.5	1.2
meninx (spinal)	1.6	15.8	0.0	0.0	1.2	11.5	0.9

2. 臓器別直接進展率

1) 頻度 (Fig. 1, Table 1)

縦隔, 胸壁, 心嚢, 胸部の大動静脈系など胸郭領域で高率となっていた。しかし, 対側肺への直接進展率は異常に低かった。

2) 性別 (Fig. 2, Table 1)

大半の臓器では男性が女性よりも高い進展率を示す。しかし, 心嚢, 心臓, 肺では女性が上回っていた。Fisher's exact probability test で有意な差 ($p < 0.05$) が得られたのは肺と軟部組織のみであった。

3) 平均年齢

1% 以上の直接進展率を示す臓器で平均年齢を算出した。直接進展の有無では平均年齢の差が目立たず, 唯一心嚢進展症例では若年化が目立ち, 統計学的な有意差を得た (対応のない t 検定 $p = 0.007$) (Fig. 4, Table 2)。性差については, 肺, 胸壁で女性が, 筋肉で男性が若い傾向が目立っていたが, 全般には臓器によって様々であった。ちなみに, 対応のない t 検定で肺は $p = 0.0822$, 胸壁が $p = 0.0229$ で, この2臓器のみが有意差を示した (Fig. 4)。

さらに, 直接進展率 0.6% 以上の臓器で, 遠隔転移症例と直接進展症例の平均年齢を比較すると, すべて遠隔転移症例が直接進展症例より若年を示していた (Fig. 5, Table 2)。対応のない t 検定で, 脊髄 $p = 0.0784$, 縦隔 $p = 0.1027$ となり有意差が得られた。

4) 年齢階層 (Fig. 6)

直接進展率 1% 以上の臓器では, 50 歳以上 70 歳未満の年代層で最も高い進展率を示す臓器がほとんどである。胸部大静脈が 70 歳以上 80 歳未満, 骨格筋では 80 歳以上の年代でピークを迎えている。

5) 原発巣のサイズ (Fig. 7)

10 cm 以上の大ききで, 直接進展率が最も高い臓器が目立つ。ここでは, 大きさに比例して進展率も増大する傾向が認められた。

6) 組織型 (Fig. 8-2)

直接進展率は腺癌に比べ扁平上皮癌, 小細胞癌の進展率が高い。縦隔, 胸壁, 心嚢, 胸部大静脈, 胸部大動脈, 骨の直接進展率上位 6 臓器において, 腺癌と他の組織型間に χ^2 検定を行うと, 縦隔のみが腺癌と他のすべての組織型と有意差を認めた

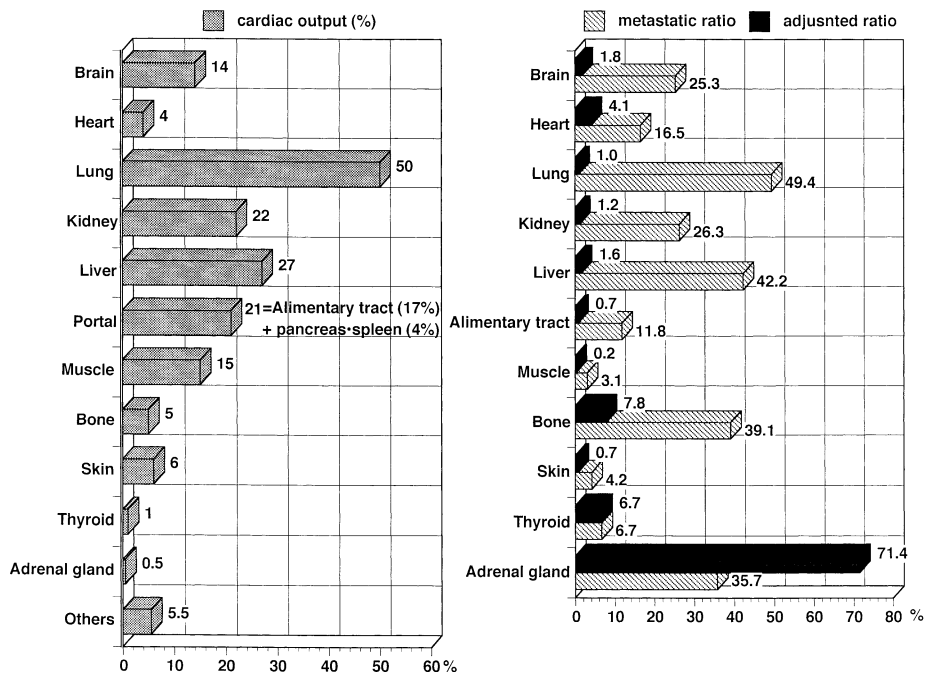


Fig. 10. Blood flow distribution from cardiac output (left) and adjusted percentage of metastasis to main organs from lung cancer (right)

($p < 0.0395$).

3. 血液分配率による補正 (Fig. 10)

血液分配率で各臓器の遠隔転移率を除して補正したところ、副腎転移が群を抜いて高値となり突出していた。その他、骨や甲状腺などの血液分配率の低い臓器も他臓器に比べやや高い値を示していた。逆に血液量の豊富な臓器、すなわち血液分配量の多い肝臓や腎臓では予想を超えて低い値を示していた。

4. 転移マグニチュード解析

1) 年齢・性別

各症例ごとの臓器別のマグニチュードを合計し、これらを男女別および10年ごとの年代層別に集計し平均値を算出した。女性の平均マグニチュードは11.4、男性が9.8で、女性が上回っていた。一方、各症例のマグニチュードを年代層別に合計し平均値を求めると、40歳未満の若い世代で14.8と最も高い値を示した。10年ごと年代が上昇するにつれ、値は減少して行き、80歳以上の高齢者層では6.2となっている。年齢が若いほど、転移のマグニチュードが強まっていた (Fig. 11)。

2) 臓器別転移マグニチュード

各臓器別にマグニチュードの総和を求め、平均値を算出すると、肺1.4、肝臓1.2、骨1.1の順に高値を示し、これに副腎、腎臓、大脳、心臓が次いでいた。遠隔転移率とほぼ同じ序列性を示していた (Fig. 11)。男女別に比較してみると、女性のマグニチュードが高い臓器が多く、肺、大脳、小脳、結腸、皮膚で統計学的な有意差を得た（対応のない t 検定 $p < 0.05$) (Fig. 12)。

3) 原発大きさ (Fig. 13)

原発巣の大きさの階層ごとに、マグニチュードの総和を求めて平均値を算出した。大きさ2 cm以上3 cm未満の階層で、マグニチュードの平均値が11.9と最も高い値を示した。この他3 cm以上5 cm未満および5 cm以上10 cm未満の層でも高い値を示しており、2 cm未満および10 cm以上の方がより低い値を示していた。

4) 組織型

組織型別にマグニチュード総和を求め、平均値を算出した。未分化癌・多形癌で12.8、腺癌で12.5という高い値が得られた。症例全体のマグニチュード平均値は10.7であり、上述の2型がその

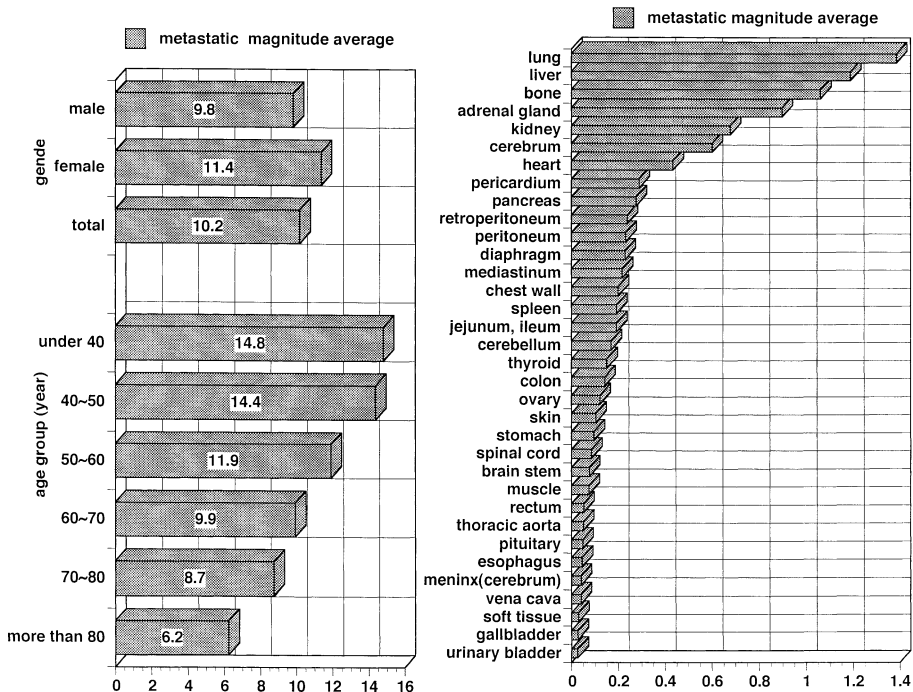


Fig. 11. Metastatic magnitude average of gender, age groups and organs

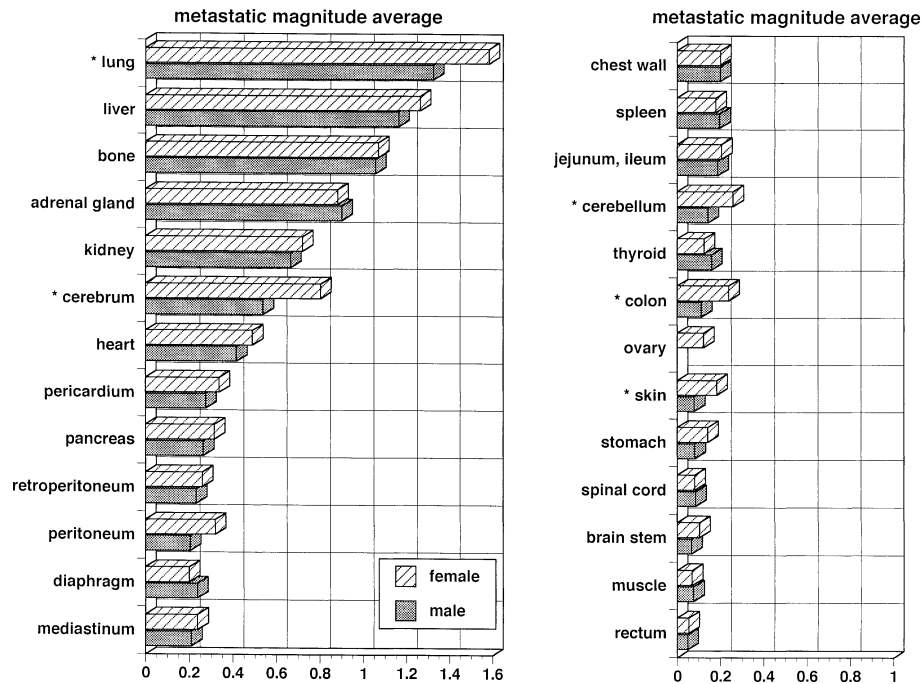


Fig. 12. Metastatic magnitude average of organs, compared between male and female (χ^2 test * $p<0.05$)

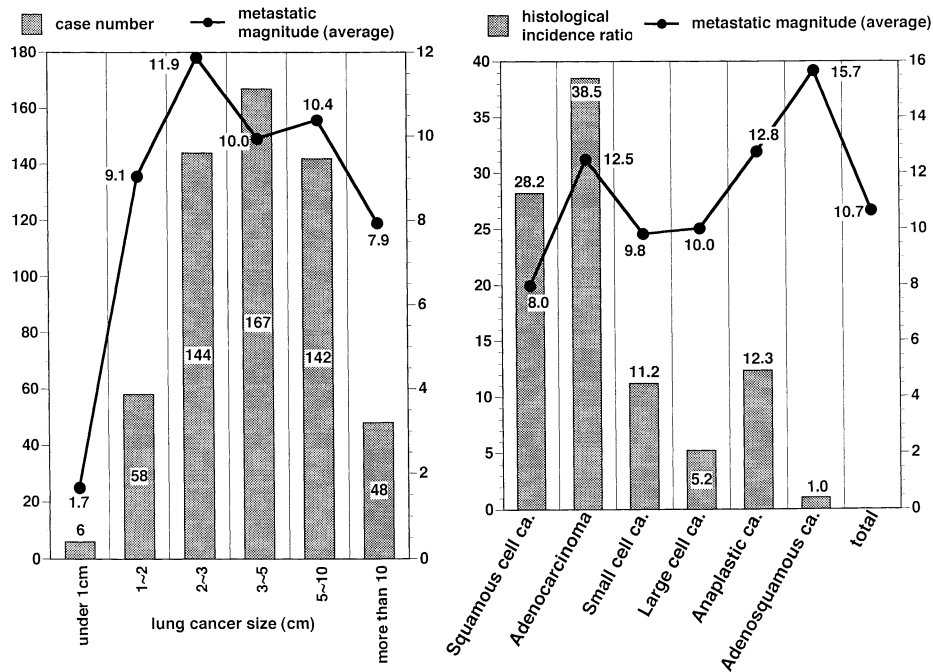


Fig. 13. Metastatic magnitude average of primary tumor size and histological subtypes

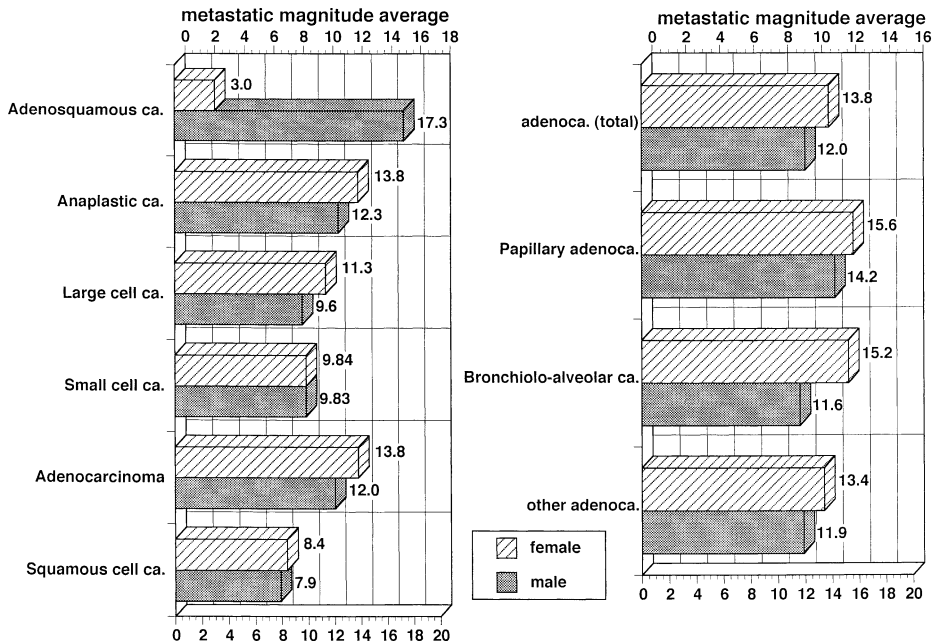


Fig. 14. Metastatic magnitude average of histological subtypes, compared between male and female

値を上回っていた。また、腺扁平上皮癌は平均値が15.7と突出していたが、症例数が少ない(発生頻度1.0%)ことが考慮される。一方で扁平上皮癌は8.0と最も低い値を示していた(Fig. 13)。男女別に見ると、大半の組織型で女性の方が高い値を示しているが、小細胞癌と扁平上皮癌では値の差が均衡している(Fig. 14)。ただし、統計学的な有意差は危険率15%でも得られなかった。

5. 相関解析 (Table 4)

遠隔転移率5%以上の17臓器に関して、各臓器間での転移相関性を多変量解析にて分析を行った。ただし、心臓と心嚢を1臓器、大脳、小脳、脳幹部は脳(頭蓋内)として1臓器に修正し、また、卵巣は女性のためのため割愛した。JMP統計ソフトを用いて統計学的処理を行い、Table 4のごとく結果を得た。偏相関値0.2以上を示すきわめて相関性の高い臓器は、腹膜、後腹膜、小腸、結腸の各臓器間、縦隔と心嚢心臓、横隔膜と胸壁といった近接臓器組織間で見られた。その他の臓器間では、遠隔転移率の高い肝臓、骨、副腎、腎臓の間での高値が目立ち、肺と諸臓器との転移相関性よりも高かった。脳転移との相関性はいずれの臓器も低い値を示したが、そんな中で副腎は比較的高

い値であった。

IV. 考 察

約半世紀にわたり蓄積された本学の肺癌剖検症例を基に、様々な因子との関連性を検索し、肺癌の臓器転移の特性抽出を試みた。以下にその考察を述べる。

1. 遠隔転移と直接進展

1) 臓器別遠隔転移の好発頻度では、肺、肝臓、骨、副腎が4大臓器である。直接進展については、縦隔、胸壁、心嚢に代表される胸郭臓器に限局されやすい。対側肺への直接進展率は少なく、肺対側への腫瘍の拡大は遠隔転移が主体である。

2) 遠隔転移率は、女性が男性に比べ高い値を示す臓器が多いのに対し、直接進展率は男性の方で高値を示す臓器が多い。

3) 遠隔転移例の平均年齢は、直接進展例のそれよりも若かった。また、遠隔転移例は転移の無い例に比べ平均年齢が若く、肺、肝臓、骨転移では40歳未満で最高の転移率を示している。他方、直接進展は、より高齢者層で高い進展率を示す傾向がみられた。

4) 原発巣のサイズでは、サイズに比例して直

Table 4. Multi variate study of correlation analysis

	A lung	B liver	C bone	D adrenal gland	E kidney	F brain	G heart, peri- cardium	H pancreas	I retro- peritoneum
A. lung									
B. liver	0.0373		0.1538	0.0214	0.1632	0.0209	0.0969	-0.0493	0.0205
C. bone	0.1538	0.1983		0.0689	0.1627	0.0549	0.0300	0.1454	-0.0020
D. adrenal gland	0.0214	0.0689	0.2203	0.2203	0.0928	-0.0186	-0.0571	0.0123	0.0295
E. kidney	0.1632	0.1627	0.0928	0.1786	0.1786	0.2123	0.0513	0.1166	0.0327
F. brain	0.0209	0.0549	-0.0186	0.2123	0.0024	0.0024	0.0771	0.0570	0.0606
G. heart, pericardium	0.0969	0.0300	-0.0571	0.0513	0.0771	-0.0336	-0.0336	0.0172	0.0276
H. pancreas	-0.0493	0.1454	0.0123	0.1166	0.0570	0.0172	-0.0058	-0.0058	0.1087
I. retroperitoneum	0.0205	-0.0020	0.0295	0.0327	0.0606	0.0276	-0.0058	-0.0258	-0.0258
J. spleen	0.0013	0.1686	0.0327	0.0408	0.0667	0.0415	-0.0188	0.1675	0.0552
K. diaphragm	0.0573	0.0575	-0.0173	0.0122	0.0015	-0.0590	0.1066	0.0629	0.0206
L. peritoneum	0.0413	-0.0010	-0.0709	0.0826	0.0811	-0.0777	-0.0212	0.1148	0.2817
M. mediastinum	0.0098	0.0247	0.0265	0.0533	0.0183	-0.0470	0.2296	0.0294	-0.0561
N. jejunum, ileum	0.0076	0.0265	-0.0082	0.0500	0.0353	0.0750	0.0362	0.1590	0.1590
O. chest wall	0.1037	0.0476	-0.0569	0.0438	0.0236	-0.0236	0.0409	-0.0325	0.1000
P. thyroid	0.1024	-0.0197	-0.0166	0.0875	0.0258	0.0766	0.0362	0.0702	-0.0040
Q. colon	0.0076	0.0055	-0.0487	0.0477	0.0165	-0.0162	-0.0228	-0.0083	0.0889

	J spleen	K diaphragm	L peritoneum	M mediastinum	N jejunum, ileum	O chest wall	P thyroid	Q colon
A. lung	0.0013	0.0573	0.0413	0.0098	0.0076	0.1037	0.1024	0.0076
B. liver	0.1686	0.0575	-0.0010	-0.0247	0.0265	-0.0001	-0.0197	0.0055
C. bone	0.0327	-0.0173	-0.0709	-0.0291	-0.0082	0.0476	-0.0166	-0.0487
D. adrenal gland	0.0408	0.0122	0.0826	0.0533	0.0183	-0.0569	0.0875	0.0477
E. kidney	0.0667	0.0015	0.0811	-0.0470	-0.0500	0.0438	0.0258	0.0165
F. brain	0.0415	-0.0590	-0.0777	-0.0402	0.0353	-0.0236	0.0766	-0.0162
G. heart, pericardium	-0.0188	0.1066	-0.0212	0.2296	0.0750	0.0409	0.0362	-0.0228
H. pancreas	0.1675	0.0629	0.1148	0.0294	0.0934	-0.0325	0.0702	-0.0083
I. retroperitoneum	0.0552	0.0206	0.2817	-0.0561	0.1590	0.1000	-0.0040	0.0889
J. spleen	-0.0022	-0.0022	-0.0757	-0.0249	-0.0170	-0.0406	-0.0117	0.0409
K. diaphragm	-0.0757	0.1725	0.1725	0.1255	0.0010	0.2050	-0.0430	-0.0404
L. peritoneum	-0.0249	0.1255	0.0044	0.0044	0.1655	-0.1246	-0.0363	0.3286
M. mediastinum	-0.0170	0.0010	0.1655	-0.0410	-0.0410	0.0865	0.0969	0.0360
N. jejunum, ileum	-0.0406	0.2050	-0.1246	0.0865	0.0298	0.0298	0.0695	0.2445
O. chest wall	-0.0117	-0.0430	-0.0363	0.0969	0.2445	0.0597	0.0597	0.0446
P. thyroid	0.0409	-0.0404	0.3286	0.0360	0.2445	0.0446	-0.0506	-0.0506
Q. colon								

接進展率が高くなる。それに対し、遠隔転移率は中間サイズで最高となり、両裾で減少する頻度分布を呈する。したがって、遠隔転移率は原発巣の大きさに比例しないと考えられた。

5) 組織型では、扁平上皮癌や小細胞癌を上回って腺癌の遠隔転移率が高い。直接進展率では腺癌に比べ扁平上皮癌、小細胞癌の進展率が高い傾向にあった。しかし、肝臓、脾臓遠隔転移では小細胞癌および未分化癌・多形癌転移率が腺癌よりも高い。とくに注目されるのは、乳頭状腺癌の中枢神経および脊髄への転移の好発性である。このように特定の臓器と各組織型の親和性があることが示されるが、ことに乳頭状腺癌は若い女性に多い。原発巣の大きさに遠隔転移の頻度は必ずしも比例しないことから、転移先臓器の事前推定にはむしろ組織型がより示唆的なことが多いと考えられた。

2. 臓器転移の特性

1) 臓器転移の親和力

血流量の豊富な肺、肝臓、腎臓ではそれだけ血行性に腫瘍細胞が漂着する可能性が高く、遠隔転移率の高いことが予想できる。しかしながら、副腎や骨といった血流量の少ない臓器でも遠隔転移率が高かったことはなぜなのであろうか。遠隔転移率に対する血液分配率補正では、一定の単位体積の血流量が各臓器に流れ着いた場合、どれほどの補正率で転移する可能性があるかを示している。副腎は補正後の遠隔転移率が群を抜いて突出する結果となり、骨や甲状腺などの血液分配率の低い臓器が比較的高い値を示した。逆に血液分配量の多い肝臓や腎臓では、予想を超えて低い値を示していたことから、副腎は肺癌に対して強い親和力を示し、腫瘍細胞の転移・定着しやすい何らかの理由を保有していることが示唆された。

2) 臓器転移のマグニチュード

この値については、女性が男性よりも強く、年代では40歳未満の若い年代層ほど強いマグニチュードが現れていた。臓器別には遠隔転移率とほぼ同じ序列性を示していた。原発巣の大きさでは、2 cm 未満および10 cm 以上の大きさがマグニチュードが低く、大きさには必ずしも比例しないことが示唆された。組織型では未分化癌・多形癌、腺癌でとくに高く、逆に扁平上皮癌は最も低

い値を示していた。この事項からも、若い女性、腺癌の症例で、遠隔転移が生ずる可能性の高さが窺われた。

3) 臓器転移の相関性

今回の対象例の中に、転移が複数の臓器にわたってみられる例もしばしばあり、転移臓器の親和性を検索する必要性が感じられた。そこで、各臓器転移がどの程度の確率で同時に存在しうるかの検索を試みたのが相関解析であった。それによると、対側肺転移と他臓器転移との相関性は意外にも低く、むしろ、肝臓、骨、副腎、腎臓など遠隔転移率の高い臓器の間での相関性が亢まっていた。このことは、臓器相互の腫瘍との組織親和性の有意性を示しており、一方の臓器転移が見つかっている際は他方の臓器転移の可能性を考慮しておく必要性が示唆されたことになる。予防的治療の選択や、予後を推定する上での重要な知見と考えられた。

V. 結 語

787 例の肺癌剖検例を対象集団として、転移の頻度調査を行った。一般的に転移好発臓器は、肺以外では肝臓、骨髄、副腎の三大臓器である。このことは、従来の報告と大同小異であった^{9)~15)}。頻度の解析のみならず、血流分配率補正、転移マグニチュード、相関解析を通して肺癌臓器転移の実態解明を試みた。年齢、組織型、原発巣の大きさといった要素は、遠隔転移は若年、女性、腺癌で頻度が増し、原発巣の大きさにはよらない、一方で直接進展では男性、高齢、扁平上皮癌・小細胞癌で頻度が高く、大きさにも比例する。組織型では、乳頭状腺癌と中枢神経系との親和性の高さが、殊に女性で顕著に見られた。また、肺癌の副腎転移は経験的にも良く知られていることだが、副腎に対してことさら大きな親和性を示していることが今回も明らかとなった。このことはどういう機構によるものか、さらに今後の検討を要する。次回第三報では、肺癌のリンパ節転移について報告する。

文 献

- 1) 原田 徹, 河上牧夫, 斉藤祐二, 尾高 真, 佐藤

- 修二, 秋葉直志. 剖検症例を用いた原発性肺癌の頻度解析 (第一報). 慈恵医大誌 2005; 120: 109-20.
- 2) 郡 隆之, 佐野孝昭, 小山徹也, 中島 孝. 群馬大学医学部附属病院における肺癌剖検例の検討. 肺癌 2003; 43: 265-71.
- 3) Morita T. A statistical study of lung cancer in the annual of pathological autopsy cases in Japan, from 1958 to 1997, with reference to time trends of lung cancer in the world. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 15-23.
- 4) Morita T, Sugano H. A statistical analysis of lung cancer registered in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan between 1958 to 1987, with special reference to the characteristics of lung cancer in Japan. Acta Pathol Jpn 1990; 40: 665-75.
- 5) Guyton C., Hall E. Textbook of Medical Physiology 3rd Edit. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2004. p. 176.
- 6) Guyton C., Hall E. Human Physiology and Mechanisms 6th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2004. p. 143.
- 7) Rodney Rhoades, Richard Pflanzner. Human Physiology. Philadelphia: Saunders collage Publishing; 2004. p. 851.
- 8) Guyton C. Textbook of Medical Physiology 4th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1971. p. 370.
- 9) 森田豊彦. 病理学からみた肺癌遠隔転移. 肺癌の臨床 2000; 3: 11-7.
- 10) 堀越理紀, 蝦名昭男, 葛西智徳, 他. 肺癌剖検症例の遠隔転移に対する検討. 青森県立中央病院医誌 1995; 40: 93-7.
- 11) 荒木 健. 原発性肺癌の組織型別にみた遠隔転移に関する臨床的検討. 久留米医学会雑誌 1989; 52: 986-97.
- 12) 峰 豊, 中野正心, 伊藤直美, 他. 剖検例からみた肺癌消化管転移の検討. 日本胸部臨床 1990; 49: 819-24.
- 13) 田中 勲, 松原 修, 井上雅晴. 肺癌の臨床病理学的研究 東京医科歯科大学および日赤医療センターの剖検 282 例を用いて. 低温化学 (生物編) 1985; 33: 281-95.
- 14) 相田真介, 木村雄二, 赤羽久昌. 非手術剖検例 79 例による肺腺癌亜型分類の臨床病理学的検討. 肺癌 1993; 33: 101-7.
- 15) 種田和清. 原発性肺癌剖検例の組織学的検討 (第一報) 肺癌の組織型別転移傾向. Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ 1988; 21(1~2): 17-28.