

原発性肺癌剖検例の組織学的検討

第一部 肺癌の組織型別転移傾向

天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

種 田 和 清

(1988年8月29日受付)

はじめに

肺癌は年々増加しており、本邦の死亡数をみても1961年には5698例(胃癌の約1/6)であったが、1981年には22799例で胃癌の約半数となってきた。近い将来には胃癌を追い抜いて癌死の筆頭になるといわれている¹⁾。

肺癌の治療を困難にしている隘路の一つにその転移の多様性がある。癌の転移自体は癌固有の生物学的特性と個体の反応性によって様々に展開し、その中には種々の因子が複雑に関与していることは、多くの総説に述べられている。しかし、各方面からの幾多の研究にも関わらず、多くの点が不明のまま残されている²⁻⁴⁾。

肺癌は、末梢⁵⁾、浦野ら⁶⁾によれば血液腫瘍や悪性黒色腫に次いで乳癌、胃癌などとともに極めて転移の多い癌に含まれている。

末梢ら⁷⁾によれば、肺は大動脈型転移のKeysiteであり、血流による全身臓器との関係の深さからみても転移の多い事は容易に推察される。転移は個々の例ではアトランダムに生じている感があるが、症例を積み重ねて多数例を検討することにより、その特徴的傾向を把握し得ると思われる。しかし、肺癌の剖検例において、全身諸臓器への転移傾向を組織型毎に述べた報告は以外と少ない。今回、本院での肺癌剖検例を詳細に検討することによって肺癌の転移傾向および転移からみた各々の組織型の特徴について検討してみた。

対象および方法

対象は天理よろづ相談所病院において昭和43

年(1968)より昭和60年(1985)迄に剖検された原発性肺癌324例で、その病理学的診断はいずれも同病院病理においてなされている。なお、今回の検討は原発性肺癌の主な組織型である扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌の四組織型の症例を対象とし、以下の項目について検討した。カルチノイド、気管支腺腫、その他の上皮性、非上皮性腫瘍は症例数も少なく、その病態も上記の組織型とはかなり異なることより、今回の検討からは除外した。

1) 剖検例の組織型、組織亜型分類および性別、年次推移

日本肺癌学会組織分類⁸⁾に基づいて、剖検例を扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌に分類し、性別、年次推移をみた。更に、小細胞癌は燕麦細胞型と中間細胞型の二亜型に分類し、扁平上皮癌、腺癌は分化度別に分類した。腺癌の腺管型、乳頭型の亜型分類は、分類可能な例においてのみ行い、両者の差違を検討した。細気管支肺泡型は、組織形態と病態で高分化乳頭型と区別できない例が多く、今回は亜型としては取り扱わなかった。

2) 臓器転移、リンパ節転移の検討

剖検例の全身の臓器、リンパ節への転移の有無を組織型別に検討した。なお、臓器転移のうち、頭部は剖検数も少なく、症例に偏りがあるため検討より除外した。また、肺転移は、原発と同側は治療や手術などの影響で判定困難な例もあり対側肺のみを対象とした。直接浸潤との関連で、心臓・心外膜、食道、胸壁、その他の縦隔内組織を「胸郭内臓器」とした。また、リ

リンパ節転移についても所属臓器により分類し、縦隔内臓器所属のリンパ節を「縦隔内リンパ節」とした。

3) 臓器転移, リンパ節転移の相関による転移傾向の検討

後で詳述する如く、臓器転移を肺限局、胸郭内限局、全身散布等に分類し、リンパ節転移を縦隔内限局、全身散布等に分類して、互いの相関による転移傾向を各組織型別、分化度別、亜型別に検討した。

成 績

1) 組織型別頻度と性別

剖検された原発性肺癌 324 例の組織型別、男女別を表 1 に示した。組織型は、扁平上皮癌 72 例、腺癌 132 例、小細胞癌 67 例、大細胞癌 51 例で、他に剖検時癌組織の残存のなかった 1 例（生検では小細胞癌）と腺扁平上皮癌の 1 例が含まれた。

女性の割合は腺癌が 32.6% と最も高く、次いで小細胞癌 26.9%, 大細胞癌 17.6%, 扁平上皮癌 8.3% であり、腺癌、小細胞癌は女性も多い。女性は全体で 77 例で、腺癌が 43 例 (55.8%) を占め、次いで小細胞癌の 18 例 (23.4%) であった。なお、腺癌のうち 2 例は部分解剖であったため除外し、以後の腺癌の転移傾向の検討は 130 例を対象とした。

表 2 に扁平上皮癌、腺癌の分化度別と小細胞癌の亜型別の男女別症例数を示した。分化度別では、扁平上皮癌の 6 例と腺癌の 5 例を判定困難により除外したため、分化度別の検討を行っ

表 1 肺癌剖検例の組織型別、男女別症例数

組 織 型	男	女	計	女の比率 (%)
扁平上皮癌	66	6	72	8.3
腺 癌	89	43	132	32.6
小細胞癌	49	18	67	26.9
大細胞癌	42	9	51	17.6
腺扁平上皮癌	0	1	1	100
臨床経過上の肺癌 (小細胞癌)	1	0	1	0
合 計	247	77	324	23.8

表 2 分化度別、亜型別検討症例数 (男女別)

分化度亜型	男	女	計	女の比率 (%)
扁平上皮癌				
高 分 化	24	1	25	4.0
中 分 化	15	0	15	0
低 分 化	21	5	26	19.2
腺 癌				
高 分 化	12	16	28	57.1
中 分 化	29	12	41	29.3
低 分 化	41	15	56	26.8
小細胞癌				
燕麦細胞型	16	6	22	27.3
中間細胞型	33	12	45	26.7

たのは扁平上皮癌 66 例 (高分化 25, 中分化 15, 低分化 26), 腺癌 125 例 (高分化 28, 中分化 41, 低分化 56) であった。高分化型腺癌は女性が 57.1% で半数以上を占めた。小細胞癌の亜型別では、燕麦細胞型 27.6%, 中間細胞型 26.7% と殆ど差はなかった。

2) 年次推移

図 1 に原発性肺癌剖検例の組織型別年次推移を示した。昭和 51 年迄は年間 10 例前後であったが、昭和 52 年には年間 20 例となり、昭和 55 年以後は年間 27 例以上に増加してきている。

組織型別では、症例数は各型とも増加しているが、扁平上皮癌に比べて腺癌、小細胞癌の増加が著しい。特に小細胞癌は、昭和 54 年迄は年間 0-4 例が昭和 55 年以後は年間 7 例以上となっている。大細胞癌は年次毎に増減が激しい。

3) 臓器転移

頭部を除く全身諸臓器への転移を表 3 に示した。肺癌全体で転移の多い臓器は対側肺、肝臓、骨・骨髄、副腎、心臓・心外膜、腎臓、脾臓等であった。

組織型別にみると、扁平上皮癌では対側肺 51.4%, 肝臓 29.2%, 副腎 18.1% などであるが、全体に転移は少ない傾向が見られる。特に肝臓、副腎、脾臓は他型よりも有意に少なく ($p < 0.01$), 甲状腺も少ない傾向が見られる ($p < 0.05$)。一方、心臓・心外膜、食道、横隔膜の胸郭内臓器は他型と同程度であり、胸壁は他型よりも多い。

表3 肺癌の臓器転移

	対 側 肺	胸郭内臓器					腹腔内臓器				消化管			後腹膜など				その他					男性器		女性器	
		心臓・心外膜	食道	胸壁	横隔膜	その他の縦隔内	肝臓	胆嚢	膵臓	脾臓	胃	小腸	大腸	腎臓	副腎	尿管	膀胱	骨・骨髄	甲状腺	上皮小体	皮膚・皮下組織	鼻・口腔領域	前立腺	睪丸	卵子巣	子宮
扁平上皮癌 72例	37 51.4	23 31.9	6 8.3	10 13.9	7 9.7	8 11.1	21 29.2	1 1.4	3 4.2	5 6.9	3 4.2	7 9.7	4 5.6	12 16.7	13 18.1	0 0	1 1.4	22 30.6	2 2.8	0 0	7 9.7	1 1.4	1 1.5	0 0	1 16.7	0 0
腺癌 130例	97 74.6	47 36.2	8 6.2	7 5.4	5 3.8	6 4.6	59 45.4	4 3.1	22 16.9	12 9.2	15 11.5	15 11.5	8 6.2	42 32.3	56 43.1	3 2.3	3 2.3	63 48.5	21 16.2	3 2.3	6 4.6	3 2.3	2 2.3	1 1.1	3 7.0	0 0
小細胞癌 67例	38 56.7	16 23.9	2 3.0	4 6.0	10 14.9	12 17.9	43 64.2	4 6.0	31 46.3	14 20.9	2 3.0	6 9.0	3 4.5	19 28.4	28 41.8	0 0	0 0	28 41.8	6 9.0	1 1.5	5 7.5	0 0	2 4.1	1 2.0	4 22.2	1 5.6
大細胞癌 51例	33 64.7	20 39.2	10 19.6	6 11.8	10 19.6	10 19.6	27 52.9	1 2.0	13 25.5	10 19.6	8 15.7	16 31.4	9 17.6	16 31.4	28 54.9	0 0	1 2.0	20 39.2	4 7.8	1 2.0	6 11.8	0 0	1 2.4	0 0	0 0	0 0
合 計 320例	205 64.1	106 33.1	26 8.1	27 8.4	32 10.0	36 11.3	150 46.9	10 3.1	69 21.6	41 12.8	28 8.8	44 13.8	24 7.5	89 27.8	125 39.1	3 0.9	5 1.6	133 41.6	33 10.3	5 1.6	24 7.5	4 1.3	6 2.4	2 0.8	8 10.4	1 1.3

上段：転移例数
下段：百分率
(男性器，女性器は男女別による)

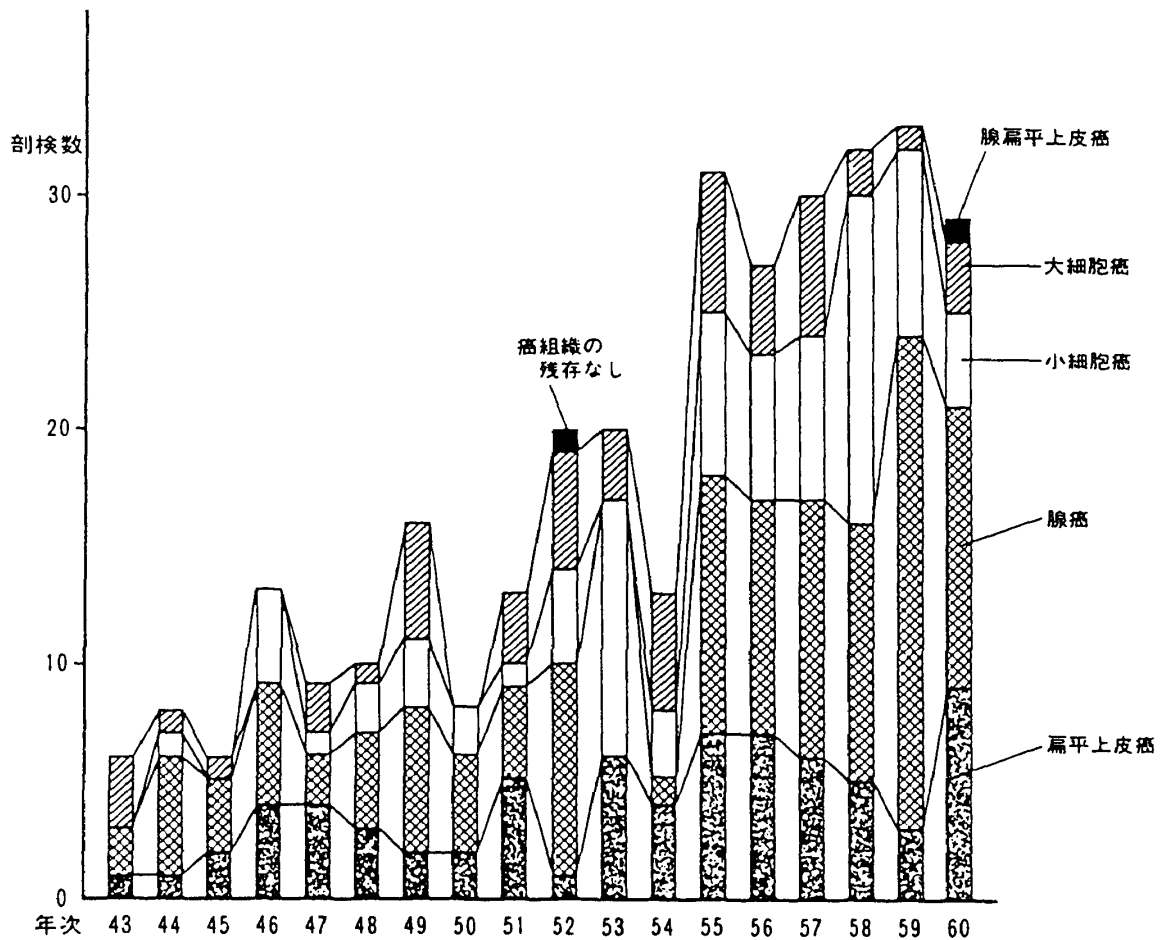


図1 本院の肺癌剖検数年次推移 (組織別)

腺癌では、対側肺74.6%，骨・骨髄48.5%，肝臓45.4%，副腎43.1%，腎臓32.3%の順である。肺転移は他型よりも多く ($p < 0.05$)，甲状腺も多い傾向が窺える。

小細胞癌では、肝臓64.2%，対側肺56.7%，脾臓46.3%，骨・骨髄41.8%，副腎41.8%の順で、肝臓，脾臓への転移は他の組織型よりも有意に多い ($p < 0.01$)。肝臓が肺よりも多いのは小細胞癌のみであった。

大細胞癌では、対側肺64.7%，副腎54.9%，肝臓52.9%，骨・骨髄39.2%，心臓・心外膜39.2%の順であった。副腎が他型よりも多少多い他に、小腸，大腸の消化管や食道，横隔膜の胸郭内臓器に多い傾向が特徴的と思われる。

主要臓器毎の組織別転移率でみると、対側肺は腺癌，大細胞癌，小細胞癌，扁平上皮癌の順であるが、何れの組織型でも50%以上であった。肝臓は、小細胞癌が64.2%と極めて多いのに対

して、扁平上皮癌は29.2%と少ない。脾臓は更に顕著で、小細胞癌の46.3%に対し、扁平上皮癌では4.2%である。副腎は扁平上皮癌 (18.1%) 以外全て40%以上であり、骨・骨髄は何れの組織型も30%以上に陽性である。一方、心臓・心外膜は、小細胞癌は23.9%とむしろ少なく、他は何れも30%以上である。又、胃，小腸，大腸の消化管転移は小細胞癌，扁平上皮癌では少なく、大細胞癌に多い。

表4～6は各々の組織型で10%以上の転移を認める主要な転移標的臓器の分化度別，亜型別の転移率を示した。

表4は扁平上皮癌で、対側肺は中分化に少なく、肝臓，腎臓，副腎，骨・骨髄はむしろ中分化に多く、各臓器とも転移率は分化度に逆比例しているとはいえなかった。

腺癌 (表5) では、対側肺は何れも70%以上である。心臓・心外膜，肝臓，腎臓，骨・骨髄

表 4 扁平上皮癌の主要臓器への転移

	対 側 肺	心 臓 ・ 心 外 膜	胸 壁	肝 臓	腎 臓	副 腎	骨 ・ 骨 髄
高分化 25例	13 52.0%	10 40.0%	5 20.0%	5 20.0%	3 12.0%	3 12.0%	7 28.0%
中分化 15例	6 40.0%	4 26.7%	1 6.7%	6 40.0%	6 40.0%	4 26.7%	6 40.0%
低分化 26例	16 61.5%	8 30.8%	4 15.4%	5 19.2%	3 11.5%	5 19.2%	8 30.8%
全 体 72例	37 51.4%	23 31.9%	10 13.9%	21 29.2%	12 16.7%	13 18.1%	22 30.6%

表 5 腺癌の主要臓器への転移

	対 側 肺	心 臓 ・ 心 外 膜	肝 臓	膵 臓	胃	小 腸	腎 臓	副 腎	骨 ・ 骨 髄	甲 状 腺
高分化 28例	20 71.4%	7 25.0%	6 21.4%	1 3.6%	3 10.7%	2 7.1%	4 14.3%	10 35.7%	11 39.3%	3 10.7%
中分化 41例	31 75.6%	13 31.7%	15 36.6%	8 19.5%	1 2.4%	2 4.9%	12 29.3%	12 29.3%	19 46.3%	3 7.3%
低分化 56例	42 75.0%	26 46.4%	36 64.3%	12 21.4%	10 17.9%	9 16.1%	25 44.6%	31 55.4%	32 57.1%	14 25.0%
全 体 130例	97 74.6%	47 36.2%	59 45.4%	22 16.9%	15 11.5%	15 11.5%	42 32.3%	56 43.1%	63 48.5%	21 16.2%

表 6 小細胞癌の主要臓器への転移

	対 側 肺	心 臓 ・ 心 外 膜	横 隔 膜	肝 臓	膵 臓	脾 臓	腎 臓	副 腎	骨 ・ 骨 髄
燕麦細胞型 22例	12 54.5%	6 27.3%	3 13.6%	13 59.1%	8 36.4%	4 18.2%	3 13.6%	9 40.9%	8 36.4%
中間細胞型 45例	26 57.8%	10 22.2%	7 15.6%	30 66.7%	23 51.1%	10 22.2%	16 35.6%	19 42.2%	20 44.4%
全 体 67例	38 56.7%	16 23.9%	10 14.9%	43 64.2%	31 46.3%	14 20.9%	19 28.4%	28 41.8%	28 41.8%

への転移率は分化度が低下するにつれて増加しており、副腎、甲状腺も低分化型は高中分化型よりも多く、胃、小腸の消化管も同様であった。

小細胞癌では、表 6 に示したように両亜型間に顕著な転移率の差は認めない。

以上の臓器転移の頻度を転移なし群、肺転移

のみ群、胸郭内限局群、遠隔転移群の四群に分けて、各々の率をみたのが表 7 である。

転移なし群は、扁平上皮癌が18.1%と他の組織型よりも多く、転移なし群、肺転移のみ群、胸郭内限局群の三群を併わせた胸郭内限局例の率は、扁平上皮癌38.9%、腺癌23.1%であり、

表7 肺癌剖検例の組織別転移傾向——臓器転移

組 織	剖検例	転 移 な し	肺転移 の み	胸郭内臓 器に局限	遠隔臓器転移	
					散 発	多 発
扁平上皮癌	72	13 18.1%	5 6.9%	10 13.9%	28 38.9%	16 22.2%
		28 (38.9%)			44 (61.1%)	
腺 癌	130	9 6.9%	13 10.0%	8 6.2%	35 26.9%	65 50.0%
		30 (23.1%)			100 (76.9%)	
小細胞癌	67	2 3.0%	1 1.5%	3 4.5%	24 35.8%	37 55.2%
		6 (9.0%)			61 (91.0%)	
大細胞癌	51	3 5.9%	1 2.0%	5 9.8%	13 25.5%	29 56.9%
		9 (17.6%)			42 (82.4%)	
全 体	320	27 8.4%	20 6.3%	26 8.1%	100 31.2%	147 45.9%
		73 (22.8%)			247 (77.2%)	

小細胞癌は僅か9.0%であった。

4) リンパ節転移

リンパ節への転移はその分布も多彩で、各部位毎では例数が少なくなり、一定の傾向を見出すことが難しいため、転移なし群、縦隔内局限群、遠隔リンパ節転移群の三群に分けて各組織型毎に転移率をみた。(表8)

転移なし群の率は扁平上皮癌が29.2%と最も多く、腺癌が11.5%と最も少ない。また、遠隔転移群は小細胞癌が67.2%と最も多く、次いで大細胞癌56.9%、腺癌42.3%であり、扁平上皮癌は30.6%と最も少ない。腺癌では転移なし群

は少ないが、比較的縦隔内に局限する率が高い傾向が認められる。

5) 臓器転移—リンパ節転移相関による転移傾向

各組織型別および分化度、亜型別に臓器転移とリンパ節転移の相関による転移型を検討した。

表9のように、臓器転移をその進展の程度でO, P, T, D1, D2の五型に分類し、リンパ節転移をその分布によってN, M1, M2, L1, L2の五型に分類した。それらを相関して各々の例数

表9 転移傾向の分類(1)

臓器転移

O型：臓器転移を認めない

P型：臓器転移は肺内に限られる

T型：臓器転移は胸郭内に限られる

D₁型：遠隔臓器転移を認めるが2臓器以内

D₂型：3臓器以上の遠隔臓器転移を認める

リンパ節転移

N型：リンパ節転移を認めない

M₁型：散在性の縦隔内転移を認める

M₂型：広汎な縦隔内転移を認めるが遠隔リンパ節転移は認めない

L₁型：縦隔外までのリンパ節転移を認めるが散在性

L₂型：広汎な全身リンパ節転移を認める

表8 肺癌剖検例の組織別転移傾向——リンパ節転移

組 織	剖検数	転移なし	縦隔内 に局限	遠隔リ ンパ節 に転移
扁平上皮癌	72	21 29.2%	29 40.3%	22 30.6%
腺 癌	130	15 11.5%	60 46.2%	55 42.3%
小細胞癌	67	11 16.4%	14 20.9%	42 62.7%
大細胞癌	51	10 19.6%	12 23.5%	29 56.9%
全 体	320	57 17.8%	115 35.9%	148 46.3%

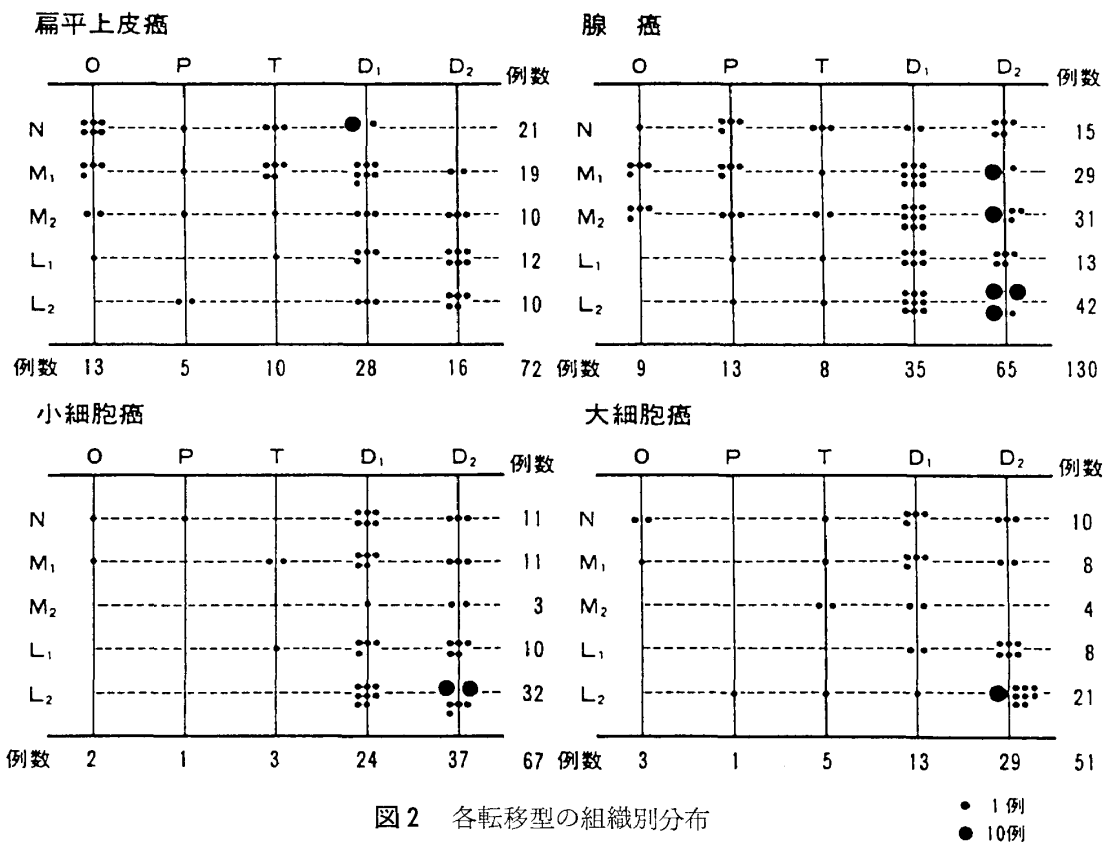


図2 各転移型の組織別分布

を組織型毎に示したのが図2である。

扁平上皮癌がおおむね全体に広く分布しているのに対し、小細胞癌、大細胞癌は遠隔臓器転移を認める部分に主に分布している。腺癌も多くは遠隔臓器転移を認める部分に分布しているが、一部に転移の少ない群もある。

更に、転移傾向を総合的に検討するため、臓器転移では、胸郭内に限局するか否か、リンパ節転移では、縦隔内に限局するか否か、で区分して表10のような転移型に分類した。すなわち、

I 型：胸郭内限局型

II 型：臓器転移優位型

III 型：リンパ節転移優位型

表10 転移傾向の分類(2) 臓器——リンパ節転移相関

臓器転移 リンパ節転移	臓器——リンパ節転移相関	
	胸郭内に限局 (O,P,T 型)	遠隔転移をみる (D ₁ ,D ₂ 型)
縦隔内に限局 (N,M ₁ ,M ₂ 型)	I 型	II 型
縦隔外転移をみる (L ₁ ,L ₂ 型)	III 型	IV 型

I 型：胸郭内限局型

II 型：臓器転移優位型

III 型：リンパ節転移優位型

IV 型：全身広汎型

IV 型：全身広汎型

の四型である。以下に、その転移型の率を組織型別、分化度別、亜型別にみた結果を述べる。

組織型別分類(表11)では、I 型は扁平上皮癌が33.3%と多く、次いで腺癌が20.0%で小細胞癌、大細胞癌は少ない。II 型は各組織とも同程度であり、III 型は全体に極めて少なく、肺癌は臓器転移が優位の癌であるといえよう。IV 型は小細胞癌61.2%、大細胞癌52.9%と多く、扁平上皮癌は25.0%と少ない。

表11 転移型の検討——組織型別

	I 型	II 型	III 型	IV 型
扁平上皮癌 72例	24 33.3%**	26 36.1%	4 5.6%	18 25.0%**
腺癌 130例	26 20.0%	49 37.7%	4 3.1%	51 39.2%
小細胞癌 67例	5 7.5%*	20 30.0%	1 1.5%	41 61.2%**
大細胞癌 51例	7 13.7%	15 29.4%	2 3.9%	27 52.9%
全 体 320例	62 19.4%	110 34.4%	11 3.4%	137 42.8%

** P<0.01

* P<0.05

表12 転移型の検討——扁平上皮癌分化度別

	I 型	II型	III型	IV型
高 分 化 25例	10 40.0%	9 36.0%	1 4.0%	5 20.0%
中 分 化 15例	3 20.0%	7 46.7%	0 0%	5 33.3%
低 分 化 26例	7 26.9%	9 34.6%	3 11.5%	7 26.9%
全 体 72例	24 33.3%	26 36.1%	4 5.6%	18 25.0%

表13 転移型の検討——腺癌分化度別

	I 型	II型	III型	IV型
高 分 化 28例	10 35.7%	11 39.3%	1 3.6%	6 21.4%
中 分 化 41例	8 19.5%	22 53.7%	2 4.4%	9 32.1%
低 分 化 56例	6 10.7%	15 26.8%	1 1.8%	34 60.7%
全 体 130例	26 20.0%	49 37.7%	4 3.1%	51 39.2%

表14 転移型の検討——腺癌亜型別

分化度	亜 型	I 型	II型	III型	IV型
高分化 28例	腺 管 型 3例	0 0%	2 66.7%	0 0%	1 33.3%
	乳 頭 型 25例	10 40%	9 36%	1 4%	5 20%
中分化 41例	腺 管 型 17例	3 17.6%	8 47.1%	1 5.9%	5 29.4%
	乳 頭 型 20例	4 20%	12 60%	0 0%	4 20%
	分類不能 4例	1 25%	2 50%	1 25%	0 0%
低分化 56例	腺 管 型 25例	3 12%	7 28%	1 4%	14 56%
	乳 頭 型 20例	1 5%	5 25%	0 0%	14 70%
	分類不能 11例	2 18.2%	3 27.3%	0 0%	6 54.5%

表15 転移型の検討——小細胞癌亜型別

	I 型	II型	III型	IV型
燕麦細胞型 22例	3 13.6%	5 22.7%	0 0%	14 63.6%
中間細胞型 45例	5 4.4%	15 33.3%	1 2.2%	27 60.0%
全 体 67例	5 7.5%	20 30.0%	1 1.5%	41 61.2%

表16 転移型の検討——扁平上皮癌・腺癌低分化型と大細胞癌・小細胞癌

	I 型	II型	III型	IV型
扁平上皮癌低分化型 26例	7 26.9%	9 34.6%	3 11.5%	7 26.9%
腺 癌 低 分 化 型 56例	6 10.7%	15 26.8%	1 1.8%	34 60.7%
大 細 胞 癌 51例	7 13.7%	15 29.4%	2 3.9%	27 52.9%
小 細 胞 癌 67例	5 7.5%	20 30.0%	1 1.5%	41 61.2%

組織型毎では、扁平上皮癌は他型に比して有意に I 型が多く、IV 型が少ない ($p < 0.01$)。これに対して、小細胞癌は I 型が少なく ($p < 0.05$) IV 型が多かった ($p < 0.01$)。

表12に扁平上皮癌の分化度別転移型を示した。高分化では I 型が多く IV 型が少なく、低分化は中分化より I 型が多く IV 型は少い。このことより、扁平上皮癌では分化が低下するにつれて転移が増加する傾向は窺えない。

表13は腺癌の分化度別転移型である。高分化型では I 型が多く IV 型が少ないが、分化が低下するにつれて I, II 型が減少し IV 型が増加している。特に低分化型では60.7%が IV 型である。表14は腺癌の亜型別転移型である。高分化は28例中25例が乳頭型で亜型間の比較は難しいが、中分化型、低分化型においては両者間に有意の差は認められない。

表15に小細胞癌の亜型別転移型を示した。多くが IV 型であり、亜型間に大きな差は認めなかった。

表16は扁平上皮癌、腺癌の低分化型と大細胞癌、小細胞癌を比較したものである。扁平上皮癌低分化型は他よりも I 型が多く IV 型が少ないが、その他には大きな差は認められない。

考 按

肺癌は胃癌、乳癌とともに転移を生じやすい癌の中に含まれている^{5,6)} が、乳癌が長い経過で進行進展していくのに対して、数カ月ないしせいぜい数年の経過で全身に転移を形成する肺癌はその進行度からみても悪性度の強い癌の一つといえる。

肺癌全体をとらえた場合、その転移好発臓器は森ら⁹⁾や末梢¹⁰⁾が肺、肝臓、副腎、骨(骨髓)の順と記述している。また、栗山ら¹¹⁾は術後剖検例の調査で対側肺、肝臓、同側肺、骨・骨髓、腎臓、副腎の順と述べている。今回の検討では、肺癌全体で対側肺64.1%、肝臓46.9%、骨・骨髓41.6%、副腎39.1%、心臓・心外膜33.1%、腎臓27.8%、脾臓21.6%など諸家の報告とおおむね同様であった。骨・骨髓は採取された部位が陰性の場合には転移のない例に含まれるが、全身の骨・骨髓系全てを検索している訳ではないので広汎な転移以外は見落されることもあり、骨髓レベル迄の浸潤を考えるとさらに頻度は高いものと推察される。心臓・心外膜は殆どが隣接臓器よりの直接浸潤であるが、従来言われていた以上に高頻度である。

更に、組織型別での検討の既報告例は、小林ら¹²⁾や森田¹³⁾の扁平上皮癌と腺癌および未分化癌例、吉澤¹⁴⁾の小細胞癌における臓器別頻度など少数にすぎない。今回の検討では、主要臓器への組織型別、分化度、亜型別に転移頻度を検討した。扁平上皮癌は、肝臓、腎臓、副腎、骨・骨髓などの主要な遠隔転移の標的臓器への転移が他の組織型に比し少ないといえる。しかし、肝臓は小細胞癌に多く、骨・骨髓や腎臓は腺癌に、副腎や消化管は大細胞癌に多いなど、各組織型でまちまちであり、各組織型毎の特徴を見出し難く、臓器群別に傾向をみる方が、よりその特徴を見出し易いと考え。リンパ節についても同様で、個々の部位別では傾向を掴み難い。更に、臓器転移は多いがリンパ節転移は乏しいなどという例も見られた。そこで、今回は臓器転移—リンパ節転移相関による転移型(以下は単に転移型とする)を中心に検討するのがより妥当であろうと考えた。以下に各組織型別にその転移型に関し考察する。

扁平上皮癌は一般的に隣接臓器への浸潤は多いが、遠隔転移は比較的少ないといわれている^{12,15)}。今回の検討でも、心臓・心外膜、胸壁などの胸郭内臓器は他の組織型と同程度以上に認めるが、肝臓、副腎など遠隔転移の標的となりやすい諸臓器への転移率は低い。リンパ節転

移でも、遠隔リンパ節への転移は最も少ない。転移型でみると、他の組織型よりも有意にⅠ型が多くⅣ型が少ない。

分化度別では、高分化型はⅠ型が多くⅣ型が少ないが、中・低分化型ではⅠ型が減少しⅣ型が増加していることから、分化度が低下するにつれて転移が増加する傾向はあると思われる。しかし、中分化型と低分化型とを比べてみると必ずしも低分化型の方が転移が多い訳でもなく、扁平上皮癌では単に分化が下がると転移が増加するとは言いきれない。また、低分化型扁平上皮癌と低分化型腺癌、小細胞癌、大細胞癌との比較では明らかに転移は少なく、他の組織型とは一線が画されるだろう。

臨床的には、早期に広汎な転移を生じる扁平上皮癌を時々経験する。その理由として、末梢型扁平上皮癌には腺癌の要素がある¹⁶⁾ことや大細胞癌との境界にある例が含まれている¹⁷⁾こと等が考えられている。このような末梢型の扁平上皮癌においては、今後“腺癌的な扁平上皮癌”の病理像や臨床的な特質について検討されるべきと考える。

腺癌は症例数も多く転移も多彩であった。腺癌はその発育段階で周囲組織を腫瘍内に巻き込みながら成長していくといわれており、みかけの大きさから予想される以上に経過が長く、その訂正腫瘍径も大きいとされている¹⁸⁾。その上、細胞が遊離しやすい傾向にあるので、原発巣が比較的小さい割に広汎な転移を有すると考えられている¹⁹⁾。

個々の臓器毎で転移率と分化度との関連に言及した報告をみると、小林ら¹²⁾は遠隔リンパ節、肝臓、脳で低分化型が高分化型より高率と述べている。森田²⁰⁾は、男女別の検討であるが、腎臓、縦隔は分化が低下するにつれて高率となるが、肺、肝臓、脳は男性ではむしろ高分化型の方が高率と述べている。今回の検討では、対側肺転移には大きな差はみられなかったが、心臓・心外膜、肝臓、脾臓、腎臓、骨・骨髓では分化度が下がるにつれて高率となり、胃、小腸、副腎、甲状腺でも低分化型は高分化型より高率で、腺癌の転移率は分化度に逆比例してい

るといえる。

腺癌の乳頭型、腺管型の亜型分類は、臨床面においては両者間の差は殆どないといわれている²¹⁾。今回の検討でも、中・低分化型での亜型分類された症例において両者に著明な差は認められなかった。しかし、高分化型28例中、乳頭型25例、腺管型3例で、殆どが乳頭型であり、また、剖検例で女性が半数以上を占めるのはこの型のみであった。高分化型腺癌の対側肺転移は70%以上あり、副腎、骨・骨髓転移も相当に認めるが、他の主要な標的臓器である肝臓、腎臓、脾臓はかなり少ない。転移型の検討でも、I型が35.7%と多く、これは高分化扁平上皮癌の40.0%に次いで高い。IV型は少ないが、II型(39.3%)も少なくはなく、病期の進行と共に臓器転移を生じてくるものと思われる。以上の点からみて、高分化型腺癌は特異な位置を占めていると考えるべきであろう。

腺癌では、前述の如く高分化型ではI型が多くIV型が少ないが、分化度が下がるほどI型が減少し、IV型が増加しており、分化度との逆比例がみられた。即ち、低分化型ではIV型が60.7%で、大細胞癌よりも多く、小細胞癌の61.2%に匹敵する率である。

腺癌は日本においては肺癌の組織型の約半数を占め、最近は減少してきているとの報告もあるが、依然最多の組織型であり、上述の問題点を含めて、さらに多面的に検索されることが望まれる。

小細胞癌は従来より急速に進行し、広汎な転移を生じる組織型として認識されている^{14,22)}。しかも、その転移は遠隔臓器が中心である。これは小細胞癌が、粘膜は保ちながら粘膜下組織を広汎に浸潤して、血管内やリンパ管内に侵入しやすい進展を示すからであると考えられている^{22,23)}。臨床的には、リンパ節転移が目立つ例も結構多いという印象をもっているが、剖検例では殆どに広汎な臓器転移が存在する。発病当初は早期のリンパ節転移が目立っても、急速に血行性散布を生じ、剖検時には臓器、リンパ節とも広汎な転移を生じているものと推察される。

個々の臓器では、肝臓、脾臓、骨・骨髓、脾

臓は各組織型中で最多であるが、腎臓、副腎は腺癌、大細胞癌と同程度であり、胸郭内臓器は他型よりむしろ少ない。しかし、小細胞癌の転移の特徴は、その全身散布の広汎性であって、臓器転移では実に91.0%が遠隔臓器転移を有し、遠隔リンパ節転移も最多であった。転移型でみるとI型が最少で、IV型が最多であり、他の組織型とは有意の差が認められた。

小細胞癌は現在、燕麦細胞型と中間細胞型の二亜型に分類されているが、Carney ら²⁴⁾やHirsch ら²⁵⁾の検討のように、両亜型間には治療成績、予後とも明らかな差は認められないとされている。今回の検討においても主要な臓器への転移に殆ど差はなく、転移型でも燕麦細胞型にI型が僅かに多いが、IV型も燕麦細胞型の方が多く、両者間に差は認められなかった。

臨床的にはしばしば、非常に限局した例や治療への反応性の大きく異なる例も経験される。日本肺癌学会の組織分類でも、小細胞癌は燕麦細胞型、中間細胞型の二亜型に分類されているが、分類の際に角化や管腔形成を付記するように示されており⁸⁾、また最近では大細胞癌の要素を加味しての分類も提唱されている²⁶⁾。今後は純粋な小細胞型から大細胞癌に至る迄の広いスペクトラムの中での分析、検討、再分類が問題となるものと考えられる。

大細胞癌はその組織型の決定自体にまだ問題が残されている²⁷⁾。大細胞癌は、すべて低分化型の扁平上皮癌、腺癌や小細胞癌に移行するとの報告も²⁸⁾あり、他の組織型が混っていることは当然予想され、大細胞癌として固有の転移傾向を求めることに意義があるか否かの疑問もある。WHOの改訂分類²⁹⁾でも、以前は粘液産生型として大細胞癌の亜型として扱われていたものが腺癌の中に包含されており、この改訂だけでも大細胞癌は半減すると思われる。大細胞癌の頻度は、これらの認識の変化を反映して、肺癌に占める割合も6%より40%と報告者により極めて差が大きい³⁰⁻³³⁾。最近の本邦の報告では6-10.4%³¹⁻³³⁾、吉村ら³²⁾の全国集計では7.6%と報告されている。

今回の検討の年次推移でも、各年毎に増減が

一番激しい組織型は大細胞癌であり、その診断基準も変動していることを推察させる。

以上の組織診断上の問題点を念頭に、大細胞癌の転移の傾向を検討すると、おおむね低分化癌としての特徴を表している。しかし、一部には大細胞癌に特異な現象もあり、大細胞癌の複雑さをより考えさせられる。

すなわち、臓器別では、肺、肝臓、骨・骨髄は腺癌より多く、小細胞癌より少ない。腎臓は同程度で、副腎は逆に腺癌、小細胞癌より多い。特異なのは胃、小腸、大腸の消化管転移が目立つことであるが、この消化管親和性の成因の詳細はよくわからない。胸郭内臓器への転移率も高いが、これは大細胞癌の中には原発部位に大腫瘍を生じると共に、局所浸潤性の強い型も含まれていることで理解される。

今回は大細胞癌の亜型分類は検討しなかったが、前述の如く粘液産生型を低分化腺癌とするWHOの改訂もあり、この方面のより詳細な検討が待たれる。現在のところ、臨床的には低分化腺癌と大細胞癌を同一グループとして治療法を選択することが多く、腺癌と大細胞癌をはっきり区別して考えるべきかどうかは今後の問題である。

ま と め

天理よろづ相談所病院において18年間に剖検された原発性肺癌324例を対象にその転移傾向について検討した。

臓器転移、リンパ節転移の各々の検討の他に、両者の相関による転移型を定めて各組織型別（分化度、亜型別）に検討した。

検討の結果より、臓器転移、リンパ節転移とも扁平上皮癌は他型よりも少ない傾向を認め、高分化型でより顕著であったが、分化度との関連は認められなかった。腺癌の転移傾向は明らかに分化度に逆比例して高くなり、高分化型は扁平上皮癌と同程度に低率であるが、低分化型では小細胞癌、大細胞癌とほぼ同率であった。小細胞癌の亜型間にはほとんど差はなく、高率の遠隔臓器、リンパ節転移を認めた。大細胞癌は腺癌と小細胞癌の中間の遠隔転移率を示し、

他組織型の混在を示唆すると共に、消化管転移など特異な転移も見られ、組織分類上の問題点を含め考察した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました京都大学胸部疾患研究所第一内科久世文幸教授に深謝いたします。また、本論文作成の御指導をいただいた天理よろづ相談所病院呼吸器内科岩田猛邦先生、同病棟市島国雄、小橋陽一郎両先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 国立がんセンター編：臨床肺癌第1巻，p 17-40，疫学．講談社，1983.
- 2) Poste, G. and Fidler, I. J.: The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 283: 139-164, 1980.
- 3) 浜田淳一，山科賢児，武市紀年，他：転移成立のメカニズム．最新医学，41：2236-2242，1986.
- 4) 蝶良英郎，西川英樹，智片英治，他：臨床の立場から転移の問題点を探る．癌と臨床，12：1189-1195，1985.
- 5) 末舛恵一：肺癌の血行転移．医学のあゆみ，62：817-823，1967.
- 6) 浦野順文，福島 徹，北村新三，他：剖検からみたがんの転移，*Oncologia*，15：46-71，1985.
- 7) 末舛恵一，米山武志，成毛韶夫，他：がん転移と基礎と臨床，癌と臨床，14：561-565，1987.
- 8) 日本肺癌学会編：臨床・病理肺癌取り扱い規約．第2版，p 77-99，金原出版．1982.
- 9) 森 亘，足立山夫，岡辺治男，他：悪性腫瘍剖検例755例の解析．癌の臨床，9：351-374，1963.
- 10) 末舛恵一：癌の肺転移の機序と防止について．肺と心，23：173-179，1976.
- 11) 栗山喬之，鈴木公典，内山寛子，他：肺癌術後剖検例にみる転移についての検討．呼吸，5：1156-1163，1986.
- 12) 小林 寛，岡村明治：肺癌の臨床病理学的検討．肺癌，21：499-508，1981.
- 13) 森田豊彦：教室における最近17.5年間の肺癌剖検例．癌の臨床，22：1323-1337，1976.
- 14) 吉澤正文：肺小細胞癌剖検例における亜型別の検討．肺癌，26：411-419，1986.
- 15) 雨宮隆太：肺の扁平上皮癌の肉眼的形態——特に肺門部肺癌について．肺癌，16：299-319，1976.
- 16) 下里幸雄：肺癌の病理組織学的分類に係わる最近の知見．内科，59：409-413，1987.
- 17) 高橋 武：肺末梢扁平上皮癌の細胞亜型とそれらのX線所見．肺癌，24：183-193，1984.
- 18) 鈴木 明：肺癌のX線診断．日本臨床，38：2612-2621，1980.
- 19) 国立がんセンター編：臨床肺癌第1巻．p 122-157，腺癌，講談社，1983.
- 20) 森田豊彦：肺癌剖検例からみた男女肺癌の異同——腺癌と扁平上皮癌の分化度．肺癌，25：965-975，1985.

- 21) 服部正次, 池上晴通, 建石竜平, 他: 肺腺癌の組織亜型別および分化度別にみた術後成績. 肺癌, 19: 361-369, 1979.
- 22) 児玉哲朗, 下里幸雄, 鈴木 明, 他: 肺小細胞癌の病理組織学的検討——殊に, 組織像と肺内局所進展様相について. 肺癌, 17: 31-45, 1977.
- 23) 鈴木 明, 下里幸雄, 西脇 裕, 他: 肺癌のX線診断の進行——特に小細胞未分化癌と腺癌のX線像について. 診断と治療, 65: 1424-1436, 1977.
- 24) Carney, D. N., Matthews, M. J., Ihde, D. C. et al: Influence of histological subtype of small cell carcinoma of the lung on clinical presentation, response of therapy, and survival JNCI, 65: 1225-1230, 1980.
- 25) Hirsch, F. R., Østerlind, K., and Hansen, H.H.: The prognostic significance of histopathologic subtyping of small cell carcinoma of the lung according to classification of the World Health Organization. Cancer 52: 2144-2150, 1983.
- 26) Yesner, R.: Classification of lung cancer histology. NEJM, 312: 652-653, 1985.
- 27) Warren, W. H., Memoli, V. A., Kittle, C. F., et al: The biological implication of bronchial tumors. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 87: 274-282, 1984.
- 28) 國島和夫, 高木 巖, 陶山元一, 他: 肺の大細胞癌切除例の検討——日本肺癌学会組織分類に関連して. 肺癌, 24: 385-391, 1984.
- 29) World health Organization: Histological typing of lung tumors. 2nd Ed, World Health Organization, Geneva, 1981.
- 30) Patton, M.: Bronchogenic large cell carcinoma J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 22: 88-94, 1951.
- 31) 土井 修, 鍋島秀雄, 岡本信洋, 他: 肺癌の組織型と外科療法. 手術, 35: 651-665, 1981.
- 32) 吉村克俊, 山下延男: 全国集計よりみた肺癌の組織型別臨床統計. 肺癌, 22: 1-17, 1982.
- 33) 山下紀司朗, 坪田紀明, 良河光一, 他: 肺の大細胞癌の術後遠隔成績に関する臨床病理学的検討. 肺癌, 24: 713-719, 1984.

ANALYSES OF AUTOPSIED CASES OF PRIMARY LUNG CANCER FIRST PART: THE DISTRIBUTION OF METASTASIS

Kazukiyo OIDA

Division of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

There were 324 cases of primary lung cancer which were autopsied from 1968 to 1985 in Tenri Hospital. The distribution of metastasis was assessed on 320 of the cases according to four common histological types. In all types, the most frequently affected site of metastasis was contralateral lung followed by liver, bone and bone marrow, adrenal, heart and pericardium, and kidney. Both organ and lymph node metastases were found least in squamous cell carcinoma among the four types.

In squamous cell carcinoma, the three subclasses showed almost equally localized metastases. In adenocarcinoma, more systemic metastases were found as the differentiation were poorer. In small cell carcinoma, there was no significant difference between the two subtypes.