Luncheon Special Lecture

転移の外科学

末舛 恵一*

はじめに

転移を制するものはがんを制する。英語で言えば “What conquers metastasis conquers cancer” である。

局所における増大だけならば、たとえ少々の周囲浸潤があったとしても外科という局所療法でがんは退治できる。外科は血管外科、形成外科の導入以来体中メスのおよばざる所無しという状況になっている。

転移こそはがんをがんたらしめている形質表現である。がんは発生、発症、進展の中でどこかの時点から転移という形で全身病となる。がんの全身療法の未熟のために、転移を来したがんは大抵は助からないというのが現況である。

そこでがん転移の本態を解明して、これを征圧する方法を求めて、基礎医学、臨床医学をあげての研究が盛んに行われるようになった。

諸臓器がん肺移転の外科切除とその成績

1927年 Divis¹⁾, 1930年 Torek²⁾により肺移転の切除成功例が報告されて以来、このような例が経験的に蓄積されて、次第にその救命の効果も明らかになった。図1はこのような経験の一つである。1967年に、咳、痰を訴え、巨大な肺転移が発見された。右全切除を行って、現在も生存中である。図2も同様に、睾丸腫瘍切除後1年で出現した肺転移を右下葉切除、横隔膜合併切除を行って治癒させたものである。化学療法は行われていない。

このような経験を積み重ねるうちに孤立性の肺転移のみならず、多発性のものも対象にするようになり、また化学療法を adjuvant として併用を試みたりして、段々と症例が蓄積されてきた。

1988年3月までに切除療法を受けた肺転移は319例で、がん腫が248例、肉腫が71例である。原発別に分けるとがん腫では大腸がん79例、子宮がん34例、胃がん31例、乳がん、睾丸のがん14例、他に唾液腺がん、皮膚がん、喉頭がん、甲状腺がん、その他で、肉腫は骨肉腫33例、軟部肉腫38例であった(表1)。

* Keiichi SUEMASU 国立がんセンター

図 1.

図 2.

図 3. Survival Curve for All Patients after Pulmonary Resection (n=319)

表 1. Origin of Resected Pulmonary Meastatic Lesions (1962.5~1988.3)

Total	319 cases
A) Cancer	
Colon, Rectum	79
Uterus	34
Kidney	31
Breast	21
Testis	14
Salivary gland	12
Skin	9
Larynx	7
Thyroid	6
Others	35
B) Sarcoma	
Osteosarcoma	33
Soft part sarcoma	38

表 2. Survival Rate after Resection of Pulmonary Metastatic Lesions (Kaplan-Meier Method)

Primary site	Survival years				
	1	2	3	5	10
Total n=319	74.9% (204)	56.9% (140)	47.9% (104)	36.4% (81)	24.2% (17)
Colon・Rectum n=79	78.9% (46)	62.4% (33)	60.4% (30)	42.6% (14)	25.1% (3)
Uterus n=34	64.0% (21)	45.5% (15)	42.2% (13)	32.2% (9)	25.7% (4)
Kidney n=31	89.5% (23)	77.0% (18)	53.3% (11)	39.0% (8)	8.0% (1)
Breast n=21	73.1% (13)	62.0% (11)	49.5% (8)	49.5% (8)	
Testis n=14	62.3% (8)	53.4% (6)	53.4% (6)	53.4% (6)	53.4% (1)
Salivary gland n=12	83.3% (10)	75.0% (9)	75.0% (9)	75.0% (9)	
Osteosarcoma n=33	66.0% (23)	44.3% (13)	40.9% (12)	32.7% (8)	20.4% (4)
Soft part Sa. n=38	52.8% (16)	29.0% (8)	25.4% (7)	20.3% (4)	

(): Number of patients surviving

切除後の5年生存率では、唾液腺がんが75%で最も高く、喉頭がんが最も低く15%、症例数の多いがんでは、大腸がんでは43%、子宮がん32%、腎がん39%であった。骨肉腫では33%、軟部肉腫では20%であった(表2)。

全症例の生存曲線を図3に示す。5年生存率は36%、10年生存率は24%であった。肺転移の肺切除治療は(勿論原発巣がきちんとコントロールされていることが前提であるが)評価に足る長期生存を得ることができた。

がん転移の生物学的研究

冒頭にも述べたように転移こそはがんの悪性表現の中心となる現象である。それは、がんというものの、がん細胞というものの持つ特異な性格としての総合であって、単一の遺伝子変化や簡単な間質の反応によって起こり得るものではない。

脈管を経由しておこる遠隔転移は原発局所からのがん細胞の遊離、その細胞の脈管内への侵入、脈管内移動、転移先の臓器内毛細管内壁に付着し、そこから臓器実質内に脱出し、組織内で細胞を増殖するというプロセスで成立すると考えられている。これらの複雑なプロセスにかかわる遺伝子変化もまた極めて複雑に違いない。

がんの転移には原発臓器によって遠隔転移のおこりやすい場所に特色のあることが昔から指摘され、organ selectivity とか organ preference 等と記され、日本語では、転移の臓器特異性とか、臓器選択性とか呼ばれる。何故そうなるかを知ることは転移の早期診断、治療、予防に役立つに違いない。古くからある一つの学説は、脈管に入ったがん細胞が機械的に血管やリンパ流の流れに従って流れ、最初に遭遇した毛細管網にトラップされて転移ができるので、転移のできやすい場所は流れの方向とその先に存する臓器との関係で決まるというものである。Mechanical theory という。他の一つの学説は、ある臓器が、がん細胞がたどり着いてそこで増えるのに適している、いわば種が畑を選んで増殖成長するのと似るというものである。Soil hypothesis という。

1973年に Fidler³⁾が、例えば肺に転移をおこしやすく、他の臓器に転移しにくいクローンが原発巣の中にあるということを発見しており、また、Niclosone⁴⁾は Mechanical theory に従わない転移の例を多数挙げ、大方の人々の意見が今は Soil 説に傾いている。そしてがん転移のおこる局所の、がん細胞やそれを取り巻く環境の持つ特別な生物学的な機構や、産生される活性物質についての研究が盛んである。転移を推進する遺伝子についての研究も花開きつつある。

転移の臓器特異性については Organ Paracrine Growth Factor の存在が確かめられ、転移の標的臓器関連増殖因子として、臓器によってその因子が有効に働くがん細胞とそうでないものがあることが確かめられてきた。例えば、Lung-Derived Growth Factor (LDGF) が mitogen として、肺に転移しやすいある細胞群に働くことがあり、これがトランスフェリン様蛋白であることもわかってきている。とにかくがん細胞が血管内、組織内、基底膜、その他の間質細胞等との接触において色々なサイトカインが産生されて、がん細胞の増殖にかかわってくるものが明らかになってきている。

また、転移を促進する遺伝子変化として色々ながん遺伝子、例えば activated ras, mutated p53や、ある種のプロテインカイネース遺伝子があげられ、転移を抑制する遺伝子として、nm-23, WDNM1, さらに主要組織適合因子, metalloproteinase の組織抑制因子が免疫の観点から注目されている。nm-23の産生蛋白は、Nucleoside diphosphate kinase (NDPK) に極めて近いものであろうと考えられている。この酵素は microtubule polymerization, G- protein mediated signal transduction, nucleoside triphosphate synthesis に関係するという。がん細胞が色々な細胞と接する折に cadherin, selectin, immunoglobulin family, integrin 等が各々の細胞表面における接着にかかわるレセプターとして働いていることも解明されてきている。これらは細胞間マトリックスとの間でも機能している可能性が示唆されている。

しかし、実際には先述の Nicolson があげたように Mechanical theory からみれば当てはまらない例もあるが、一般には現象として大静脈系に属する臓器のがんは肺に、門脈系に属するがんは肝に転移をみるし、肺癌は全身に広く転移をみることが多い。

このことに注目して1967年 Bross⁵⁾と1975年 Viadana⁵⁾は、多種のがんの多数の剖検例の解析から次のような結論を出した。すなわち、“通常は、がんは原発巣からそのまま直接転移によって全身病となることはない。通常ひとつの key site となる臓器に転移して、そこから改めて全身に転移として広がる。”例を腎がんにとれば、下大静脈によってがん細胞は肺に流れ込み、肺の毛細血管に引っかかって肺転移を作る。肺転移巣がある所まで大きくなると、肺静脈に入って心を経て大循環に至り、全身転移となる (図4)。大腸がんでは、key site は肝である。このような考えを彼らは Cascade spread of blood-born metastasis と呼んだ。

図4. Cascade of Bloodborn Metastasis

肺転移が肺切除でなおる背景

(図3)(表1, 2)でわかるように確かに肺切除で治る肺転移がある。なぜか? 私見は次のごとくである。

原発巣から大静脈にがん細胞が流れ込んで肺に転移を作るときに、好運にも孤立性にあるいは極めて少数個できてきて肺切除で切除されると、Bross, Viadana のいういわゆる key site で転移→全身病化の流れはブロックされ切れてしまう。従って“肺に転移ができた”にもかかわらず、がんは治癒することがある。従来の肺切除による肺転移の治癒例は、このような例が蓄積されたものであるに違いない。

所属リンパ節に転移をもったがんはリンパ節郭清を伴ういわゆる根治切除によって治癒の可能性を持つ。これはそのリンパ節転移がバリアーとなってがんが全身病化を免れていたために治ったと考えられる。肺に転移があっても、それより先に転移が広がらないうちに切除して治癒することは、がんが肺転移にとどまって全身病化しないうちに切除されたものと考えられる。

勿論多くの例外はあり、肺に到達する多くのがん細胞の中に肺の毛細血管をすり抜けて大循環諸臓器に至るものも多くあるに違いない。肺切除をするときはそれらはミクロのもので、診断できない状態の転移であろう。

このようなミクロ転移があってもそれに充分有効な抗がん化学療法のある臓器がんでは、化学療法との組合せが根治の可能性をもたす。セミノーマや骨肉腫ではこのことが現実のものとなっている。

しかし、こうして高い5年生存率を得て得意になっているうちに、一方肺転移を切除して高

い5年生存率を得たと思って長く観察すると、5年以後に更にかん死例が続いていて、10年では語るに足りない生存率になってしまうがんがあることに気づいた。大腸がんと腎がんの肺転移である(図5)。

これらは natural history が長く、ミクロ転移が10年の間にゆっくり顕在化したにすぎない可能性がある。有効な化学療法なくしては本当に治ったことにならないかもしれない。

図5. Survival Curve after Pulmonary Resection

む す び

がん転移の本態の解明されるにつれて、転移を制することに近づくことが加速されるに違いない。

それまでは現在の医学でこれを治療しなければならない。肺転移切除の経験からみても、また、Bross, Viadana の Cascade theory からみても、key site に最初に転移が起こって、これがそこで成長し、あるタイムラグののちに全身化するように思われる。従って、最初に転移を示した所にまず治療努力を集中する。このことでとにかくがんの転移の中のあるものは現代医学の手によって治癒させることができる。

文 献

- 1) Divis, G., Ein Beitrag: Zur operative Behandlung der Lungengeschwulste. Acta Clir. Scand., 62: 329, 1927.
- 2) Torek, F.: Removal of metastatic carcinoma of the lung and mediastinum. Arch Surg., 21: 1416, 1930.
- 3) Fidler, I. J.: Selection of successive tumor lines for metastasis. Nature New Biol., 242: 148-149, 1973.
- 4) Nicolson, G. L.: Cancer Metastasis: tumor cell and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. Biochim. Biophys. Acta., 948: 175-224, 1988.
- 5) Bross, I.D.J., Viadana, E., Pickren, J.W.: Does generalized metastasis occur directly from the primary? J. Chron. Dis., 28: 149-159, 1975.