

## 大腸癌肺転移の成立機序の解明

大阪府立成人病センター外科

亀山 雅男 福田 一郎 今岡 真義 梶谷 誠三  
 大東 弘明 平塚 正弘 佐々木 洋 甲 利幸  
 石川 治 児玉 憲 古河 洋 小山 博記  
 土井 修 岩永 剛

同 細胞診断科

岸 上 義 彦

大腸癌肺転移巣の腫瘍倍加時間 (TDT) を測定し、転移時期の推定を手術時との関連について検討し、一方、術中の下大静脈血細胞診を実施し、手術操作に起因する肺転移がどの程度存在するかを推察した。対象は、初発転移が肺単独であった41例であり、結腸癌は、3年以降に発見される症例が2例 (13%) と少ないが、直腸癌の場合は、3年以降に発見される症例が12例 (46%) と、直腸癌は結腸癌に比べ3年以降に発見される症例が多かった ( $p < 0.05$ )。肺転移巣の TDT は結腸癌で  $3.7 \pm 1.0$  か月であり、直腸癌で disease free interval (DFI) が3年未満のものは  $3.5 \pm 3.1$  か月、DFI が3年以上のものは  $3.8 \pm 2.7$  か月と、3群間で有意な差を認めなかった。直腸癌根治手術時に術中下大静脈細胞診陽性であった症例は3例 (27%) であった。以上より、結腸癌の肺転移は手術前に成立していたと推定されたが、直腸癌の場合手術操作によって肺転移を発生させたと考えられる症例が存在すると考えられた。

**Key words:** pulmonary metastasis of colo-rectal cancer, disease free interval, tumor doubling time

### はじめに

近年、大腸癌は急激に増加しており、直腸癌の場合、死因の半数以上が肝・肺への血行性転移である。したがって、大腸癌の遠隔成績を向上させるためには、これら血行性転移の制御が重要である。肺転移は肝転移に比較して予後は良好ではあるものの、切除不能の症例が58%あり、必ずしも満足のいくものではない。したがって、肺転移の成立機序を知ることによって転移抑制を図ることが可能か否か検討することは極めて意義深いと思われる。そこで、手術操作に起因する肺転移がどの程度存在するかを、術中の下大静脈血細胞診より検討し、一方、肺転移例の転移巣の腫瘍倍加時間を測定し、転移時期の推定を手術時との関連について検討した。

### 対象・方法

対象は、大阪府立成人病センターにおいて、昭和36年7月から平成2年5月までに施行した大腸癌手術症例で、結腸癌567例、直腸癌536例の計1,103例であった。このうち、初発転移が肺単独であった症例は、結腸癌が15例 (2.6%) であるのに対して、直腸癌は26例 (4.9%) と直腸癌に多く肺転移が発生した (Table 1)。以下、初発転移が肺単独であったこれら41例について検討した。

腫瘍倍加時間 tumor doubling time (以下 TDT と略す) は、胸部レントゲン像にて経時的に腫瘍長径を

Table 1 Subjects

	colon	rectum	total
No. of cases	567	536	1103
lung metastasis			
synchronous	3	0	3
metachronous	12	26	38
alone	15	26	41
total	(2.6%)	(4.9%)	(3.7%)

\*第36回日消外会総会シンポジウム・大腸癌の血行性転移  
 <1990年10月11日受理>別刷請求先: 亀山 雅男  
 〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター外科

Fig. 1 Method of cytodiagnosis using the inferior caval vein (IVC)

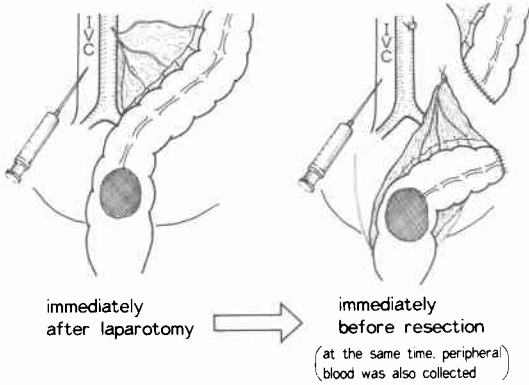
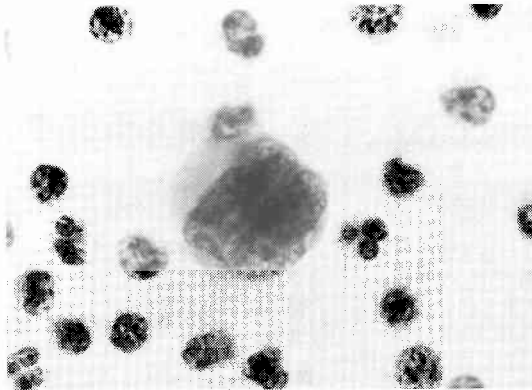


Fig. 2 Cancer cell (adenocarcinoma) in the caval vein during radical surgery for rectal cancer



2回以上計測した肺転移21病巣について Collinsの方法<sup>2)</sup>により求めた。

術中における血液内遊離癌細胞の有無は、1) 開腹直後に下大静脈より5ml採血する。2) その後、下腸間膜動静脈を結紮することにより門脈血還流を遮断し、口側腸管を切離したのち、肛門側の腸管を切離する直前に、再び下大静脈より5ml採血し、3) 同時に末梢静脈血として肘静脈より5ml採血した (Fig. 1)。これら3検体について、Papanicolaou染色および Giemsa染色にて細胞診を行った。Fig. 2は、術中の下大静脈より採血し、Papanicolaou染色したものであるが、中央の大型細胞は、核が偏在し、chromatinの不規則な凝集塊を認める、N/C比の大きい腺癌細胞である。

結 果

1. DFI別の肺転移頻度

Fig. 3 Pulmonary metastasis and disease free interval (DFI)

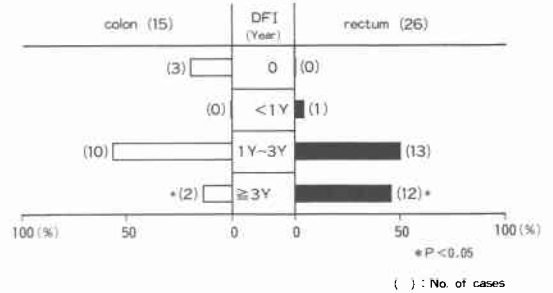
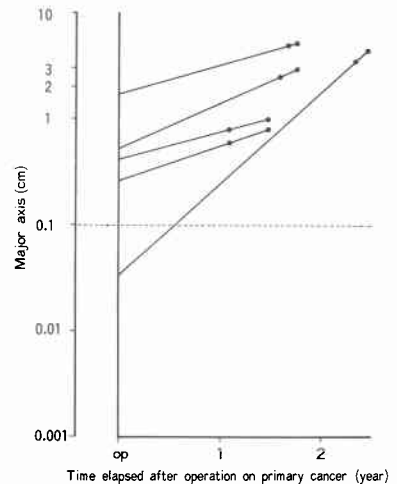


Fig. 4 Correlation between DFI and major axis of pulmonary metastatic lesions of colon cancer



原発巣手術から肺転移再発までの期間 (disease free interval; 以下 DFI と略す) の頻度を、原発巣の部位別に求めた。結腸癌は、15例中10例 (67%) が1年から3年に肺転移が発見され、3年以降に発見される症例は2例 (13%) と少ないが、直腸癌の場合は、1年から3年までに発見される症例 (26例中13例50%) と3年以降に発見される症例 (46%) が、ほぼ同頻度であり、直腸癌は結腸癌に比べ統計学的にも有意に3年以降に発見される症例が多かった (p<0.05) (Fig. 3)。

2. 肺転移巣の TDT と発見時の腫瘍長径

結腸癌で3年以内に肺転移巣が発見され TDT を算出した5病巣についてみると、TDTの平均は3.7±1.0か月で、発見時の腫瘍長径は2.4±1.6cmであった。直腸癌についても TDT をみてもみると、DFIが3年未満のものものは3.5±3.1か月、DFIが3年以上のもの

Fig. 5 Correlation between DFI and major axis of pulmonary metastatic lesions of rectal cancer

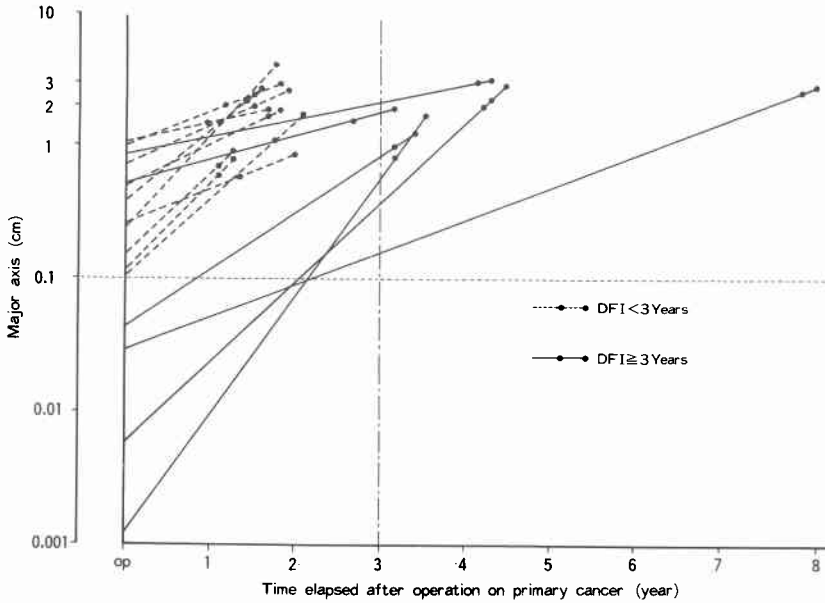


Table 2 Tumor doubling time (TDT) of pulmonary metastatic lesions and major axis of lesions at time of discovery

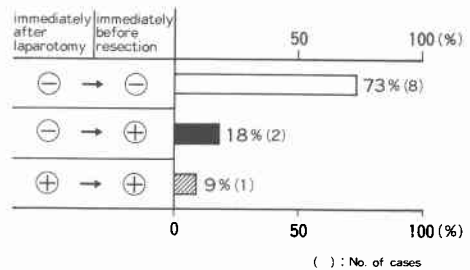
	tumor doubling time TDT (month)	major axis (cm)
colon DFI < 3Y (5)	3.7 ± 1.0	2.4 ± 1.6
rectum DFI < 3Y (10)	3.5 ± 3.1	1.8 ± 0.8
rectum DFI ≥ 3Y (6)	3.8 ± 2.7	2.3 ± 1.1

( ): No. of lesions                      N.S.

のは3.8 ± 2.7か月と、3群間で有意な差を認めなかった (Table 2).

さらに個々の病巣について、増殖経過をみた。Fig. 4は結腸癌肺転移巣について示したもので、縦軸に腫瘍長径の片対数、横軸に原発巣手術後の経過年月を表した。転移巣の発育がexponentialであると仮定する<sup>2)</sup>と、原発巣手術時における肺転移巣の腫瘍長径は、5病巣中4病巣(80%)が1mm以上であることになり、手術時すでに癌細胞が肺に着床、発育しているものと考えられる。ついで、直腸癌についても同様の検討をすると、Fig. 5のごとく DFI 3年未満の10病巣は、原発巣手術時における肺転移巣の腫瘍長径がすべて1mm以上であることになる。一方、DFIが3年以上の

Fig. 6 Cytodiagnosis of blood collected from the inferior caval vein during radical surgery for rectal cancer



場合は、原発巣手術時における肺転移巣の腫瘍長径が6病巣中4病巣は1mm以下で、このうち2病巣(33%)は100µm以下であることになり、手術時に着床した可能性が示唆される。

3. 直腸癌根治手術時における下大静脈細胞診

現在まで11症例におこなった。11例中細胞診陽性であった症例は3例(27%)であった。その内訳は、開腹時に陰性でありながら切除直前に陽性であった症例が2例(18%)あり、開腹直後、切除直前ともに陽性であった症例は1例(9%)あった (Fig. 6)。なお原発巣切除直前に採取した末梢静脈血の細胞診は全例が陰性であった。

## 考 察

現在当科においては、大腸癌肺転移の67%に手術療法がなされ、胸骨縦切やNd:Yagレーザーなど術式に工夫改善がみられる。しかし、依然として肺転移の5生率は、手術例で50.4%、非手術例で0%で、全体では37.5%となり、50%生存期間は2年11か月と不良である<sup>9)</sup>。外科的手術療法以外、肺転移に対する有効な治療法がない現在、肺転移の予防を目指すことが、大腸癌の遠隔成績の改善に寄与するものと思われる。そこで今回、手術により肺転移を促進させているものが存在するか否かを知るために、大腸癌の肺転移の成立時期ならびに術中下大静脈血細胞診の陽性率について検討した。

DFIとTDTとの関係をみると結腸癌と直腸癌で差がなかった。TDTに関しては、腫瘍長径が大きくなるとTDTが延長する<sup>9)</sup>ことが知られているが、少なくとも直径2cm前後まではTDTを求めるための片対数グラフは直線上<sup>9)</sup>になっており、この時期までの腫瘍増殖はexponentialであると考えて差し支えないようである。よってこの結果は腫瘍の増殖速度に差がないということで、肺に着床した時期の差がDFIとして現れたものと推察される。このように考えると、結腸癌は80%が3年未満に肺転移が発見され、TDTからの推定から手術時にはすでに肺に着床していた可能性が大である。直腸癌の場合においてもDFI3年未満のものは100%手術時すでに肺転移が成立していたと推定さ

れたが、3年以上の症例では6病巣中手術時肺転移巣の長径が1mm以上であったと思われるものは2病巣(33%)であった。一方、2病巣(33%)は100 $\mu$ m未満で手術前に肺転移が成立していたというよりむしろ手術時のmanipulationで成立したと想像されるものであった。この割合は、術中細胞診陽性率(27%)を考え合わせると、ある程度うなずける結果と思われる。したがって、われわれの症例においては、結腸癌の肺転移はすべて手術前に成立していたと推定されるものであったが、直腸癌の場合手術操作によって肺転移を発生させたと考えられる症例が存在した。今後、このような症例に対しては術前・術中の対策によっては肺転移防止も可能であると思われた。

## 文 献

- 1) 石原恒夫, 菊池敬一, 小林紘一ほか: 転移性肺腫瘍に対する外科的治療の意義とその適応. 癌の臨 22: 817-825, 1976
- 2) Collins V, Loeffler K, Tivey H: Observations of growth rates of human tumors. Am J Roent 76: 988-1000, 1956
- 3) 児玉 憲, 亀山雅男, 福田一郎ほか: 肺転移. 外科治療 63: 155-163, 1990
- 4) 草間 悟: 癌の時間学. 日癌治療会誌 16: 73-75, 1981
- 5) 島田寛治, 赤井貞彦: 大腸癌肺転移再発例の検討, 特に転移そうを5年間追跡しえた症例. 新潟ガンセンター病医誌 24: 31-35, 1984

## Elucidation of the Mechanism of Pulmonary Metastasis of Colorectal Cancer

Masao Kameyama, Ichiro Fukuda, Shingi Imaoka, Seizo Masutani, Hiroaki Ohigashi,  
Masahiro Hiratsuka, Yo Sasaki, Toshiyuki Kabuto, Osamu Ishikawa,  
Ken Kodama, Hiroshi Furukawa, Hiroki Koyama,  
Osamu Doi and Takeshi Iwanaga  
Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

The time from the operation for colorectal cancer to the first detection of pulmonary metastasis was studied to elucidate the mechanism of the metastasis. Primary metastasis to the lung alone occurred in 41 patients who were employed as the subjects of this study. A disease free interval of 3 years or more was seen at a higher incidence for rectal cancer than for colon cancer ( $p < 0.05$ ). The tumor doubling time (TDT) was calculated for 21 pulmonary metastatic lesions. There was no difference in TDT or the major axis of the cancer between the colon cancer group and the rectal cancer group. During recent radical operations for rectal cancer, cytodiagnosis was performed on blood specimens collected from the inferior vena cava. In 2 (18%) of 11 cases, cytodiagnosis was negative for cancer cells before ligation of the inferior mesenteric artery and vein, but positive after ligation. Thus, it was found that pulmonary metastasis may be delayed in the case of rectal cancer compared with colon cancer, and this may be due to the surgical manipulation specific for rectal cancer.

**Reprint requests:** Masao Kameyama Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka  
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537 JAPAN