

癌の経気道的転移の可能性に関する検討

川崎医科大学 呼吸器内科

安達 倫文, 松島 敏春, 原 宏紀
 荘田 恭聖, 矢木 晋, 加藤 収
 副島 林造

(昭和58年12月1日受付)

Study on Bronchogenic Metastasis of Cancer : Clinical and Pathological Observations

Michifumi Adachi, Toshiharu Matsushima
 Hiroki Hara, Kyosei Soda
 Susumu Yagi, Osamu Katoh
 and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of
 Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 1, 1983)

癌の経気道的転移の可能性の有無について剖検例を中心に検討した。1974年1月から、1979年12月までの6年間にわたり川崎医科大学附属病院で剖検された固型性悪性腫瘍247例中肺のみに転移を認めた症例は16例のみであった。この16例の原発臓器は肺4例、肝臓5例、甲状腺2例、子宮、腎臓、下顎、舌、骨の各1例であった。

肝臓、子宮、腎臓、骨の各腫瘍は経気道的に肺へ転移する経路を有していないため除外した。肺、甲状腺、口腔領域の各腫瘍は経気道的に肺へ転移しうる可能性を有していたが、甲状腺癌は気管へ浸潤しておらず、また口腔領域の癌は両側肺に均等に散布された結節影ならびに病変であり、肺癌の1例も辺縁の明瞭な孤立結節であったため血行性転移したものと考えられた。残りの3例はいずれも細気管支肺癌であり経気道的に転移したものと考えられた。この3例について臨床的並びに病理学的検討を行い若干の考察を加えて報告した。

The metastatic cancer sites in autopsy cases were studied in order to investigate the possibility of the spread of cancer through the air passage. Sixteen cases out of 247 with solid tumors, which were autopsied at Kawasaki Medical School Hospital during the 6 years from January 1974 to December 1979, had metastases only in the lungs. The primary site in these 16 cases was the lung in 4 cases, liver in 5, thyroid in 2, and uterus, kidney, mandibula, tongue and bone in one case each.

The possibility of bronchogenic metastases of the liver, uterus, kidney and bone is not considered probable, because there is no pathway between the tracheobronchial tree and these organs.

Bronchogenic spread to the lung from cancer of the lung, thyroid and oral cavity is possible. However, as the cases of thyroid cancer did not show any tracheal penetration, the cases of cancer of the oral cavity showed diffuse and multiple nodules in the lung at autopsy, and only one case of lung cancer had a well defined nodule, they were considered to be cases of hematogenous spread. Because of the possibility of bronchogenic spread in the other three cases of bronchioloalveolar carcinoma of the lung, the clinical and pathological features of these cases were discussed in more detail.

Key Words ① Bronchioloalveolar carcinoma ② Bronchogenic metastasis
③ Lung cancer

はじめに

癌が肺へ転移する経路としては、血行性、リンパ行性、経気道性の3つが理論的には考えられている¹⁾。前2者についてはすでに明らかで、臨床的にもよく経験される場所であるが、経気道の転移については未だ確証が得られていない。しかし実験的に経気道的な転移形成は可能であり、すでに臨床例においてもその可能性を強く示唆する症例が報告されている^{2)~5)}。

今回私共は、癌の経気道の転移の可能性について本院の剖検例で検討したので報告する。

対象および方法

1974年1月から1979年12月における川崎医科大学附属病院での剖検例457例のうち、固型性悪性腫瘍247例を対象とした。これら症例のうち剖検所見より肺転移の認められるものを選択し、それらの病理学的所見ならびに胸部X線写真の経過について retrospective に検討した。

結果

固型性悪性腫瘍247例の内訳は Table 1 に示す如く、肺癌が45例と最も多く、次いで胃癌41例、肝癌37例、胆嚢胆道癌15例、膵癌14例、結直腸癌、子宮癌各9例、前立腺癌、甲状腺癌各8例、膀胱癌7例、卵巣癌、乳癌、食

Table 1. The Number of Pulmonary Metastases of the Cancer in 247 Autopsy Cases

The organ of primary cancer	Number of cases	Lung with other organ metastases	Lung without other organ metastases
Lung	45	25	4
Stomach	41	25	0
Liver	37	17	5
Gall bladder } Biliary tract }	15	3	0
Pancreas	14	12	0
Colon	9	3	0
Uterus	9	5	1
Prostate	8	3	0
Thyroid	8	2	2
Urinary bladder	7	1	0
Ovarium	6	3	0
Breast	6	6	0
Esophagus	6	2	0
Kidney	4	2	1
Head, Neck	9	5	1
Tongue	1	1	1
Bone	1	1	1
Others	21	10	0
Total	247	126(51%)	16(65%)

道癌各6例、腎癌、顎癌各4例、舌癌、骨肉腫各1例、その他21例であった。

この247例中肺にのみ転移を認めたものは16例であった。その原発巣は Table 2 に示した如く、肝癌5例、肺癌4例、甲状腺癌2例、子宮癌、腎癌、下顎癌、舌癌、骨肉腫の各1例であった。これら16例の胸部X線写真は Table 3 に示した。転移巣を認め得ないもの6例、片側孤立性腫瘤影または結節影1例、片側多発性腫

Table 2. The Number and the Primary Cancer Foci of the Cases with Pulmonary Metastasis alone

	Number of cases	Lung with other organ metastases	Lung without other organ metastases
Lung cancer	45	25	4
Hepatoma	37	17	5
Uterin cancer	9	5	1
Thyroid cancer	8	2	2
Renal cancer	4	2	1
Mandibular cancer	4		1
Tongue cancer	1	1	1
Osteosarcoma	1	1	1
Total	109	55	16

Table 3. Chest X-P Findings of the Cases with only Pulmonary Metastases

Case No.	no pulmonary metastasis	unilateral solitary lesion	unilateral multinodular lesions	bilateral multinodular lesions	bilateral infiltration
1 78 M Hepatoma	○				
2 64 M Hepatoma	○				
3 35 M Hepatoma				○	
4 67 M Hepatoma			○		
5 61 M Hepatoma		○			
6 78 M Lung cancer	○				
7 72 M Lung cancer					○
8 67 M Lung cancer					○
9 67 M Lung cancer					○
10 79 M Thyroid cancer				○	
11 63 M Thyroid cancer	●				
12 63 M Renal cancer	●				
13 54 F Uterin cancer				○	
14 53 M Tongue cancer	○				
15 60 M Submandibular ca.			○		
16 17 M Osteosarcoma				○	

○: examination enough ●: examination unenough

瘤影2例，両側多発性腫瘤影4例，両側浸潤性陰影3例であった。しかし剖検時における肉眼的所見では，**Table 4** に示す如く，片側孤立結節性病巣3例，片側多発結節性病巣4例，両側多発結節性病巣5例，両側浸潤性病巣4例であった。つまり胸部X線写真と剖検所見を比較してみると，X線所見が肺転移病巣を必ずしも正確に表わしているわけではなく，その一致率は約50%であった。

経気道的転移は肺のみに限られており，肝，子宮，腎，骨の各腫瘍は経気道的に転移しうる

経路が存在しないため除外した。また甲状腺癌の2例も気管内腔面への浸潤が認められなかったため除外した。舌癌の1例は両側肺に均等に散布された結節影ならびに病変であり，肺癌の1例も対側下肺への孤立性結節性病変であったため，この2例とも経気管支的転移の可能性は極めて低いものと思われた。下顎癌の1例は喉頭部も侵されており，浸潤性病変を呈する症例であったが，病変が両側均等性でありほぼ同じ大きさの辺縁のぼけた結節性病変であることなどにより血行性に散布されたものと考えら

Table 4. Macroscopic Findings of the Cases with only Pulmonary Metastases

Case	No. of findings	Macroscopic Findings (at autopsy)			
		Unilateral		Bilateral Multinodular	Bilateral Infiltrative
		Solitary	Multinodular		
1 78 M Hepatoma (Hepatocellular Ca.)			●		
2 64 M Hepatoma (")		●			
3 35 M Hepatoma (")				○	
4 67 M Hepatoma (")			○		
5 61 M Hepatoma (")			○		
6 78 M Lung ca. (Squamous cell ca.)		○			
7 72 M Lung ca. (Bronchiolealveolar ca.)					○
8 67 M Lung ca. (")					○
9 67 M Lung ca. (")					○
10 79 M Thyroid ca. (Papillary adenoca)				●	
11 63 M Thyroid ca. (Follicular adenoca)		●			
12 63 M Renal ca. (Renal cell ca.)				●	
13 54 F Uterin ca. (Squamous cell ca.)				○	
14 53 M Tongue ca. (")					○
15 60 M Submandibular ca. (")			○		
16 17 M Osteosarcoma (Osteosarcoma)				○	

○: macroscopic findings ●: microscopic findings

れた⁷⁾.

残る3例、症例7, 8, 9はいずれも細気管支肺胞癌の症例で、臨床的には気管支肺炎様の陰影が漸次広がってゆき、病理学的には肺胞腔内に剝離したような形で癌細胞が認められ、しかも胸郭外への転移が認められないなどから経気管支的転移をきたしたものと考えた。これらの3症例の概略を述べる。

症例7は72歳の男性であり、昭和50年7月初旬乾性咳嗽と38°Cの発熱をもって発病している。近医にて胸膜炎と診断され約1カ月の治療により軽快し退院している。しかし同年9月には再び乾性咳嗽を認め精査のため本院に入院し、その後の喀痰細胞診にて肺癌と診断され、抗癌剤、放射線治療などを受けていたが効果なく約1カ月後には対側肺への転移を認めた。11月30日退院しその後は外来にてfollow upされていたが、咳嗽、呼吸困難が増悪し、昭和51年4月28日再入院したが抗癌剤の効果もなく、肺内の浸潤影は漸次広がってゆき9月3日呼吸不全にて死亡した。その経過はTable 5に示した。

症例8は67歳の男性である。昭和51年6月

咳嗽と喀痰増加をきたして来院し、胸部X線写真上異常陰影を指摘され入院した。入院後の検査で細気管支肺胞癌と診断され同年8月17日下葉切除をうけた。翌52年3月体動時の呼吸困難、動悸が出現し、胸部X線上右肺への転移病巣が認められた。5月下旬から8月中旬まで第2回目の入院をし、PSKなどの投与により一応軽快退院した。しかし昭和53年1月激しい咳嗽、呼吸困難が再び出現、2月に入り食欲低下、発熱、左季肋部痛などが順次出現し、昭和53年2月27日再入院となっている。この時はすでにterminal stageで、CB-PC, GM, CEZなどの抗生剤、PSK, OK-432などの抗癌剤、気管内分泌抑制の目的でBuscopanなどを使用していたが十分な効果が得られず呼吸不全にて死亡した。第3回目入院時の経過をTable 6に示した。

症例9は67歳の男性で、昭和51年9月下旬時々おこる乾性咳嗽にて発病している。12月中旬39°Cの発熱と激しい咳嗽、食欲低下などを訴えて近医を受診し、肺炎の診断で治療を受けている。翌52年7月呼吸困難が強くなり、本院外来を受診し、細気管支肺胞癌と診断され、

Table 5. Case Y. M. 72 M Clinical Course

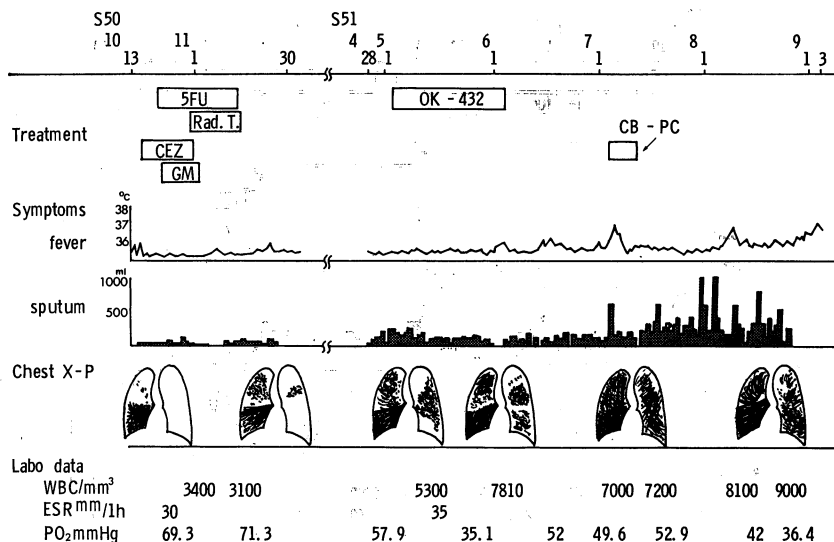
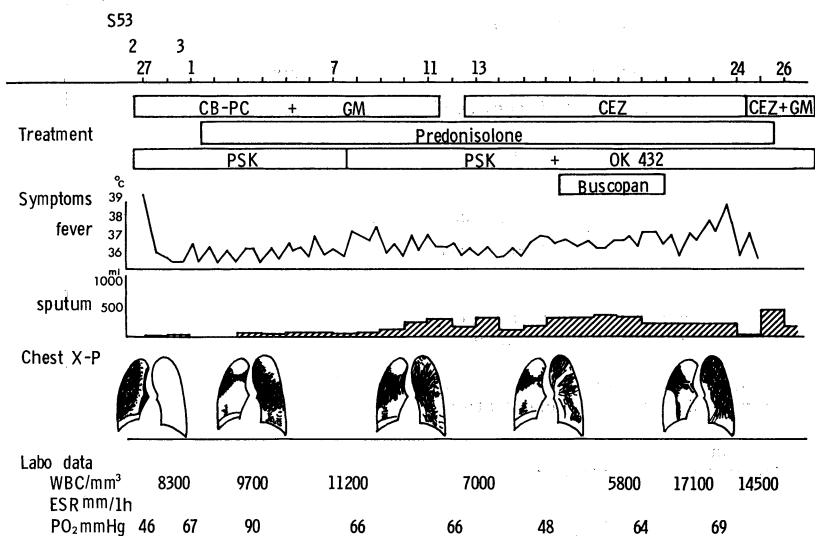


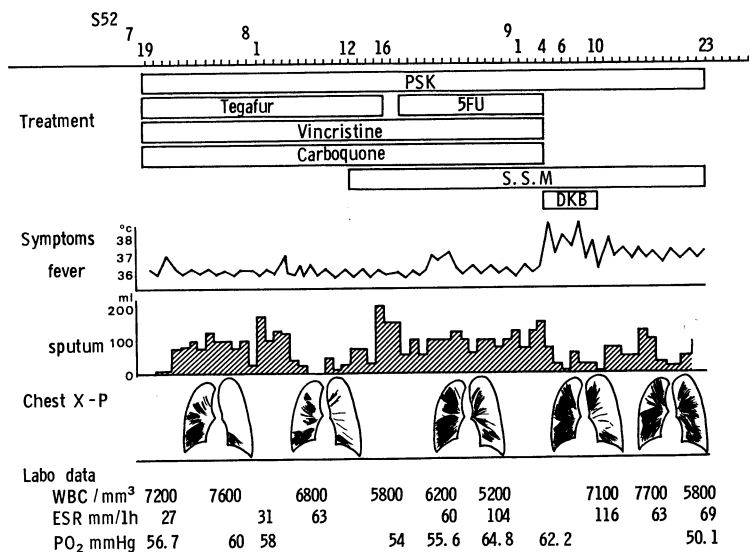
Table 6. Case J. W. 67 M Clinical Course



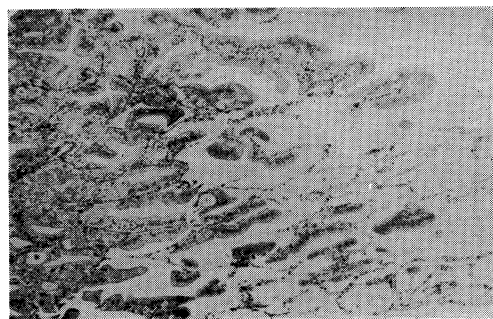
PSK, Tegafur, 5FU, Vincristine 等の治療を受けたが効果なく、急速に肺内転移巣の増大を来し、9月23日呼吸不全にて死亡した。本症例の経過は **Table 7** に示した。

もっとも細気管支肺胞癌でも血行性転移の著明なものもあり、胸郭外転移を認めなかった細気管支肺胞癌と胸郭外転移を認めなかった例とを比較してみると **Table 8** の如くである。被線より上の3例は胸郭外転移を認めなかった症例、下

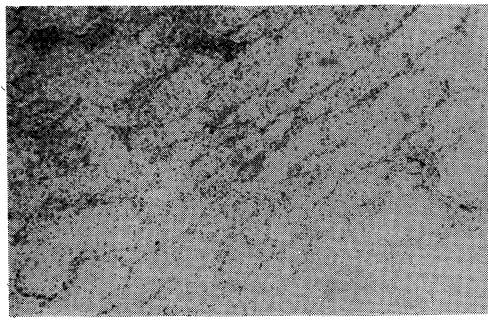
は胸郭外転移を認めた例である。すなわち胸郭外転移を認めなかった例は、いずれも病理組織学的に丈の高い円柱上の細胞より成り、粘液産生が強く、肺胞腔内に好中球の浸潤が強かったのに対し、胸郭外転移を認めた例では丈の低い円柱上ないしは立方状の細胞より成り、粘液産生が弱く、好中球の浸潤も著明ではなかった⁸⁾。いずれも病理学的には異型性のない悪性度の低い細胞であるような特徴がある。また一

Table 7. Case K. K. 67 M Clinical Course**Table 8.** Autopsy Findings of Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung
Histological Characteristics

Case	Histology	Mitosis	Mucin Production	Neutrophils in Tumor Lumen
Kondo	Tall columnar well-differentiated Papillary Transition to bronchial mucosa	-	++	+
Miyake	Tall columnar well-differentiated Papillary Transition to bronchial mucosa	-	+	+
Wake	Tall columnar well-differentiated Papillary	-	+~++	++
Edaki	Low columnar to cuboidal (poly gonal) Moderate differentiation	-	-	+
Ogawa	Cuboidal (poly gonal) to low columnar Moderate differentiation	-	-	±
Ohta	Cuboidal Moderate differentiation	-	-	±



(H & E stain ×100)

Fig. 1.

(H & E stain ×100)

Fig. 2.

一般的に細気管支肺癌は肺腔内を連続性をもって広がってゆくような性格が強く (Fig. 1), また時には全く飛び離れた所に vivid な腫瘍細胞が存在し, 更にその周囲には DIP 様の変化をきたした症例もみられた (Fig. 2). 更に胸郭外転移を認めなかった3例では, 胸部X線像の経過をみるといずれも病変が気管支肺炎様に広がってゆき, これらの症例ではまた喀痰排出量も多量であった.

考 案

癌の経気道的転移の可能性については, 1876年に Godlee の報告があり, これは舌癌からの肺転移の症例であった. その後も今日までその可能性を示す症例が多数報告されている. 臨床例では, 頰部に発生した皮膚の基底細胞癌が誤嚥によって肺にのみ転移巣を形成したという Pickren らの報告もその1つであろう. また組織学的には良性と思われた adamantinoma が誤嚥によって肺に転移したという報告も1932年に Vorzimer らによってなされている⁹⁾. これは32歳の男性の顎に発生した adamantinoma がくり返す全身麻酔下の手術などによって肺へ吸引され, 剖検肺では右下葉気管支内腔には tumor tissue の cast がつまっていたというものであった.

また動物実験は Furth¹⁰⁾ 以来多数行われており本邦でも多くの報告がある^{11)~13)}. これらの実験のほとんどで経鼻的に滴下吸引または吸入させた癌細胞が健常なマウスやラットに生着し増殖することが示されている^{14)~19)}. 以上の臨床例ならびに動物実験から, 癌の経気道的転移は起こりうる可能性があるものと判断される. しかしながら今回の我々の剖検肺における研究では, 上記のような症例は認められず, 経気道的に転移をきたした可能性の考えられた症例はいずれも細気管支肺癌の3例のみであった.

細気管支肺癌の経気道的転移について今井ら²⁰⁾ は7例の細気管支肺癌を検討し,

(1) 全肺に散布された各腫瘍結節のほぼ中

心に細気管支 (肺動脈枝を伴う) の断面を認めることが多く, これは癌細胞によって塞がれている.

(2) 結節内に細気管支を認めない場合 (癌で置換されて) も必ず肺動脈枝の断面を見出すことができるが, その中に癌細胞を認めることは極めて稀である.

(3) 癌細胞を入れた気管支ないし細気管支中にはその壁構造が破壊されず在来の上皮を認めることがしばしばある.

(4) 連続切片の検査により細気管支の癌細胞群が肺腔内へ増殖してゆく経路も追跡可能であったとしている.

一方これに反して田内^{21), 22)} は約400例の剖検肺を検討し,

(1) 肺癌例の気管支腔内に時に癌細胞を認めるが, 癌細胞が気管支粘膜上皮を破壊して壁に浸潤増殖する像を認めない.

(2) 肺癌細胞が全く間質との関係を持たずに, 健康な肺胞ないし気道内で物質の増加を伴う分裂増殖を営むとは考えられないという点より, 気道性転移を全く否定するものではないとしながらも, 肺癌の遠隔転移に対しては血行殊に肺動脈性転移が重要であろうとしている.

以上の如く相反する2つの意見があるが, 我々は文献的考察および細気管支肺癌の自験例などより, 癌の経気道的転移は起こりうるものと考えている. しかしながら, もし癌の経気道的転移が容易に起こりやすいものであれば, 喀痰細胞診陽性の肺癌では経気道的散布を思わせる所見が頻繁に見られることになるろう. ところが細気管支肺癌とそれ以外の腺癌との間に喀痰細胞診陽性では有意な差がなかったにもかかわらず (Table 9), 腺癌の例については剖検例でも, 臨床的にも細気管支の転移を思わせる症例が全く得られなかった. このことは経気道的散布は癌の転移形式としては極めて稀なことであり, わずかに細気管支肺癌の場合にのみ認められた. すなわち細気管支肺癌のあるものは経気道的散布をする特殊な病態を有するものと考えられる. その病態とは, 痰排出量が多

Table 9. Frequency of Positive Sputum Cytology

		Papanicolaou IV	V	IV+V
Columnar	1 Kondo	1/13	4/13	5/13
	2 Miyake	3/11	6/11	9/11
	3 Wake	0/4	0/4	0/4
		$\left. \begin{array}{l} 1/13 \\ 3/11 \\ 0/4 \end{array} \right\} \frac{4}{28} (14\%)$	$\left. \begin{array}{l} 4/13 \\ 6/11 \\ 0/4 \end{array} \right\} \frac{10}{28} (36\%)$	$\left. \begin{array}{l} 5/13 \\ 9/11 \\ 0/4 \end{array} \right\} \frac{14}{28} (50\%)$
Cuboidar	4 Edaki	5/34	6/34	11/34
	5 Ogawa	3/15	8/15	11/15
	6 Ohta	1/6	3/6	4/6
	7 Kawasaki	0/3	3/3	3/3
		$\left. \begin{array}{l} 5/34 \\ 3/15 \\ 1/6 \\ 0/3 \end{array} \right\} \frac{9}{58} (15\%)$	$\left. \begin{array}{l} 6/34 \\ 8/15 \\ 3/6 \\ 3/3 \end{array} \right\} \frac{20}{58} (35\%)$	$\left. \begin{array}{l} 11/34 \\ 11/15 \\ 4/6 \\ 3/3 \end{array} \right\} \frac{29}{58} (50\%)$
Adeno	8 Hirahara	6/8	1/8	7/8
	9 Kawamura	0/7	0/7	0/7
	10 Moriwake	0/10	2/10	2/10
	11 Hayashi	0/6	2/6	2/6
	12 Morimoto	0/2	1/2	1/2
		$\left. \begin{array}{l} 6/8 \\ 0/7 \\ 0/10 \\ 0/6 \\ 0/2 \end{array} \right\} \frac{6}{33} (17\%)$	$\left. \begin{array}{l} 1/8 \\ 0/7 \\ 2/10 \\ 2/6 \\ 1/2 \end{array} \right\} \frac{6}{33} (17\%)$	$\left. \begin{array}{l} 7/8 \\ 0/7 \\ 2/10 \\ 2/6 \\ 1/2 \end{array} \right\} \frac{12}{33} (36\%)$

く、病理組織上は悪性度の低い癌細胞で、肺胸腔内を連続的にまた時には肺胞基底膜より離れういた状態で存在するなどの特徴を有していたが、これらのみが経気道的転移成立の条件のすべてと決定することはできず、他の何らかの特

殊な病態が存在するものと考えられるので今後更に臨床的ならびに動物実験により癌の経気道的転移に関する病態を研究してゆくつもりである。

文 献

- 1) 末外恵一: 癌の肺転移の機序と防止について. 肺と心 23: 173-179, 1976
- 2) 西脇 裕: 経気道性肺内散布が強く疑われた肺癌の一例. 肺癌 17: 163, 1977
- 3) 小松彦太郎, 米田良蔵, 石原 尚: いわゆる細気管支肺胞上皮癌の検討. 日胸 39: 772-778, 1980
- 4) 関保 雄, 福岡誠吾, 沢田勤也, 石田逸郎, 田中文隆, 吉村 信, 丸山孝士: 細気管支肺胞上皮癌の1例. 肺癌 20: 59-64, 1980
- 5) Pickren, J. W, Katz, A. D.: Aspiration metastases from basal cell carcinoma. Cancer 11: 783-789, 1958
- 6) Willis, R. A.: The spread of tumors in the human body (3rd ed.), Butterworth London, 1973 pp. 63-65
- 7) 加藤 収, 松島敏春, 安達倫文, 荘田恭聖, 原 宏紀, 副島林造: 浸潤影を呈する転移性肺癌のX線学的, 病理学的検討. 肺癌 22: 35-43, 1982
- 8) 松島敏春, 加藤 収, 溝口大輔: 散布型細気管支肺胞癌の肺内散布型式と末期肺病変に関する臨床的, 病理学的検討. 肺癌 19: 351-359, 1979
- 9) Vorzimer, J, Perla, D.: An instance of adamantinoma of the jaw with metastases to the right lung. Am J Pathol 8: 445-453, 1932
- 10) Furth, J.: Experiments on the spread of reoplastr olls thugh the respiratory passage. Am J Pathol 22: 1101-1107, 1946
- 11) 鈴木定雄: 腫瘍の肺臓内転移機構に関する実験病理学的研究. 名市大医学会雑誌 7: 206-220, 1957
- 12) 坪井香容子, 鈴木定雄: 腫瘍の肺臓転移に関する実験的研究補遺. GANN 46: 400-402, 1955
- 13) 高橋俊雄: 癌転移の研究XIII, 腫瘍細胞の気道性散布による肺腫瘍結節の形成. 日癌会記事 20: 19-20, 1961
- 14) 高橋俊雄: 腫瘍細胞の経気道性移植による肺腫瘍の形成. 日癌会記事 21: 234-235, 1962

- 15) 佐藤春郎：肺癌の気道性進展について。文部省研究報学集録 癌編 86, 1962
- 16) 渡辺文友：腹水腫瘍噴霧吸入による実験的肺腫瘍形成と腫瘍液滴の研究。日癌会記事 21:149-141, 1962
- 17) Takahashi, T.: Experimental studies on lung tumor by implantation of tumor cells through the air passage. GANN 57:337-352, 1966
- 18) 安江万二：実験腫瘍の気管支内転移成立に関する研究。日癌会記事 34:200, 1975
- 19) 末舛恵一：経気管支性転移の実験的研究。日癌会記事 31:295, 1972
- 20) 今井 環, 遠城寺宗知：所謂肺胞細胞癌 (Alveolar cell carcinoma) について。癌の臨床 2:103-112, 1956
- 21) 田内 久：原発性肺癌の転移殊に肺内転移機構について。癌の臨床 1:133-145, 1955
- 22) Tauchi, H: On the pathology of primary cancer of the lung, part 2. on the mechanism of formation of intrapulmonary metastasis and on the so-called "alveolar cell tumor" Nagoya Med. J 3:25-46, 1955