

## 会長講演

## 肺癌リンパ節転移をめぐる諸問題

渡辺 洋 宇

(金沢大学医学部外科学第一講座)

1933年、米国のGrahamが医師Gilmoreの肺癌手術(左肺全摘)に成功(患者は1963年5月に他病死した)したが、病理組織検索で肺門部リンパ節に転移を認めた。これを契機に肺全摘が肺癌の標準術式とされる時代が続いたが、1960年、CahanがRadical lobectomy(肺葉切除+領域リンパ節郭清)を報告し、根治的肺葉切除が標準術式となった。その後、リンパ節郭清法、補助療法の進歩にもかかわらず、リンパ節転移を有する肺癌の治療成績は依然として不良であり、肺癌全体の治療成績を押し下げている。我々は、肺癌で最も予後不良因子であるリンパ節転移の臨床的ならびに基礎的研究を行ってきた。臨床上的問題点ならびに基礎研究の一端を述べたい。

広範囲リンパ節郭清を定型的術式とした1981年以後の切除例1122例の術後病期は、NO:59%, N1:13%, N2:24%, N3:4%であった。腫瘍径が明瞭に計測できた1053例の切除材料について、原発巣の腫瘍径とリンパ節転移の相関を検索すると、腫瘍径11-20mmでも27%(15%は縦隔内)リンパ節転移をみとめた。原発巣のリンパ管浸潤はリンパ節転移陰性例で36%, N1例で59%, N2例で93%にみられた。

N2で定型的郭清を行っていた症例の縦隔内リンパ節転移の分布をみると、2a群を中心に広範囲に分布しており、広範囲郭清の必要性を示している。しかし、最近、縦隔鏡を併用することによって、症例によって上縦隔の郭清を省略できるとする報告もあり注目される。リンパ節郭清あるいは術後病期分類に用いられるリンパ節マップは、わが国で用いているマップと、米国を中心に用いられているATS(American Thoracic Society)マップとがあり、病期の定義に大きな混乱が生じている。ATSマップでは#3がなく、対側転移(N3)として扱われている。さらに最大の問題点はN2の定義である。ATSマップでは縦隔胸模の翻転部より内側を全て縦隔内リンパ節と定義している。このためわが国の定義での#10(主気管支周囲リンパ節)への転移が欧米ではN2と分類されることになる。このことは当然のことにATSマップを用いた場合にN2の成績をかき揚げすることになり、わが国の成績と比較して良好な結果として報告されることになり、大きな問題である。

昨年末にロンドンで行われた国際肺癌会議(IASLC)のワークショップではリンパ節の系統的郭清を“systematic node dissection”と呼ぶことで各国の意見が一致した。しかし、リンパ節郭清の範囲、その程度は各国様々である。また治癒切除(完全切除)

の定義についても各国の統一した定義がない。到達範囲の転移リンパ節全てが郭清された場合を完全切除とするものの一方、郭清したリンパ節群の最遠位端に転移を有する場合は、不完全切除とする定義もあり早急な国際的統一が必要である。

近年、潜在性微小転移巣が注目されている。肺癌における潜在性リンパ節転移の有無をケラチン19の発現性から免疫組織学的に検討した結果、光顕による病理組織学的検索では転移陰性と診断されたリンパ節の中に、高頻度に癌細胞の混入がみとめられることが判明した。これら癌細胞の存在が「転移」なのか単なる「捕捉」なのかは今後検討する必要があるが、これら潜在性リンパ節転移例に対する補助療法の追加は、肺癌外科治療成績の改善に結びつける可能性がある。

進行肺癌に対する新たな戦略法として、我々は腫瘍の血管新生を標的とした治療の可能性を追求してきた。Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) は腫瘍血管新生の強力なミトージェンとして知られているが、腫瘍免疫を含め、浸潤・転移を促進する上でのより幅広い役割が近年報告されている。遠隔転移例を除く肺癌症例において、VEGF の発現性を mRNA レベルで定量評価した結果、リンパ節転移陽性群は陰性群に比べて高い発現性を示し、血管新生因子とリンパ管新生因子の関与が示唆された。

そこで様々なヒト腫瘍細胞株をアンチアシアロ GM-1 を前投与した SCID マウスに移植し、リンパ節転移と腫瘍組織内におけるリンパ管密度との相関性を検討した。リンパ管密度は脈管内皮の 5'ヌクレオチターゼを標的として、これを適度に抑制した酵素組織染色により行った。その結果、リンパ節転移能を有する腫瘍組織内のリンパ管密度は高い傾向にあることが判明し、lymphogenesis が、リンパ節転移の形成に重要な役割を果たしている可能性が考慮された。さらに脈管内皮増殖抑制はリンパ節転移抑制に結びつく可能性があると考え、その抑制結果を血管新生阻害剤 TNP-470 を用いて、ヌードマウス法により検討した。リンパ節転移をヒト  $\beta$ -グロブリン遺伝子の発現性から定量解析した結果、治療群のリンパ節転移は効果的に抑制され、かつ治療群のリンパ管密度は対照群に比し低いことが確認された。

一方、MT-MMP の発現は癌組織のゼラチナーゼ A の活性化と細胞外マトリックスの破壊を惹起し、浸潤・転移を促進する。本因子とリンパ節転移との相関性をゼラチナーゼ A の活性化率でみると、リンパ節転移陽性群の活性化率が陰性群に比し有意に高く、リンパ節転移を伴った肺癌組織では、ゼラチナーゼ A の活性化が亢進している。また、セリンプロテアーゼファミリーに属する u-PA もまた細胞外マトリックスの分解に重要な役割を果たす因子として知られている。我々は u-PA が発現した肺癌症例において、その特異的阻害因子の一つである PAI-2 の発現がリンパ節転移と逆相関することを確認した。PAI-2 はリンパ節転移の重要な抑制因子として機能している可能性がある。

未だ不明確なリンパ節転移の機序も、分子生物学的手法を用いた基礎研究知見の蓄積により、徐々に明らかになりつつある。今後はこれら基礎的研究を基盤として、最も有効なリンパ節転移の阻止あるいは制御法が解明されて行くものと考えている。