

教育講演

婦人科癌のリンパ行性進展とその制御

東京大学助教授 吉川裕之

Therapeutic Strategy for Lymphatic Spread of
Gynecologic Malignancy

Hiroyuki YOSHIKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Key words: Gynecologic malignancy • Lymphatic spread • Aortic and pelvic lymphadenectomy

はじめに

がんの進展には、局所進展(直接浸潤)、播種性進展、リンパ行性進展、血行性進展がある。実際のがん進展はこれらが複合的に起こると考えられる。リンパ行性進展の中でリンパ節転移は重要であるが、両者は同義語ではない。リンパ節を介さず直接に周辺臓器にリンパ行性転移することも多い。婦人科癌ではリンパ行性進展は特に重要な進展様式であり、基礎・臨床を含めて解説する。

リンパ系の解剖学・生理学

リンパ系の主な構成は毛細リンパ管、(集合)リンパ管、リンパ節である。リンパ系の生理的機能は、1) 体液や高分子を細胞間隙から受け、輸送し、全身循環に送ること。2) 濾過体系によって感染を予防し、悪性腫瘍の伝播を阻止すること、である。

1. リンパ管

リンパ管の特徴は、閉鎖循環系ではなく最後には静脈に注ぐこと。最大のリンパ管である胸管を含め逆流防止弁があること。末梢から中枢のリンパ管を考えた場合、必ず1度はリンパ節を通ること。ただし、リンパ本管・胸管ではリンパ節を通過していない。毛細リンパ管は毛細血管に比べ、内皮細胞は菲薄で隙間があり、基底膜も不完全であること。これは血行性転移よりも、リンパ行性転移が起こりやすい理由でもある。

2. リンパ節

リンパ節は数本の輸入管と1~2本の輸出管を有し、内部にはリンパ球の集団である髄索とリン

パ球が流れるリンパ洞がある。腫瘍細胞は輸入リンパ管を通過して所属リンパ節に運ばれる。

婦人科臓器のリンパ系

1. 解剖学

子宮頸部、子宮体部、卵巣、卵管のリンパ管はネットワークを形成しており、リンパ節を介さず、連続している(図1)。第一のルートは、子宮頸部から基靭帯を介した基靭帯節、内外腸骨節・閉鎖節(腸骨間節)へのルートであり、第二のルートは子宮体部・卵巣・卵管から広間膜を介した内外腸骨節、閉鎖節へのルートであり、第三のルートは、卵巣から骨盤漏斗靭帯を介した傍大動脈節へのルートである。子宮体部や卵管からも卵巣とのリンパ管ネットワークを介して、この傍大動脈節へのルートがある。

リンパ節の名称は、傍大動脈節、総腸骨節、仙骨節、内腸骨節、外腸骨節、閉鎖節、基靭帯節、内鼠径上節、外鼠径上節であるが、本論文では、傍大動脈節を下腸間脈動脈(IMA)より上のA1、IMAより下のA2に分け、総腸骨節、仙骨節を併せてP1、内外腸骨節、閉鎖節、基靭帯節を併せてP2、内外鼠径上節をP3として転移部位の解析を行う(図2)。

2. Reiffenstahlの研究¹⁾

色素注入法で婦人科臓器の所属リンパ節の解析をしたReiffenstahlの研究がある。子宮頸部、子宮体部、卵巣などに色素を局所注入し解析している。子宮頸部では、詳細に解析している。報告で

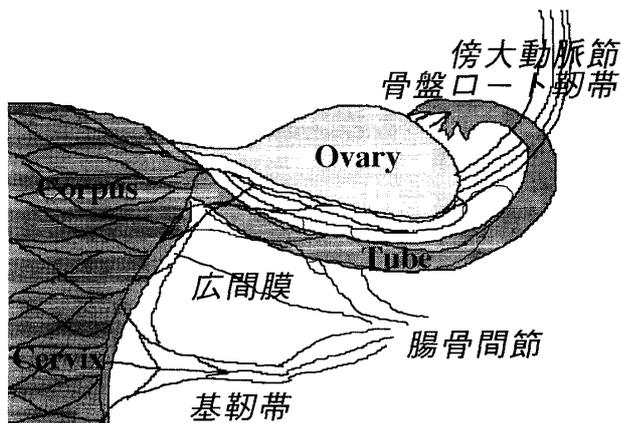


図1 女性内性器のリンパ系

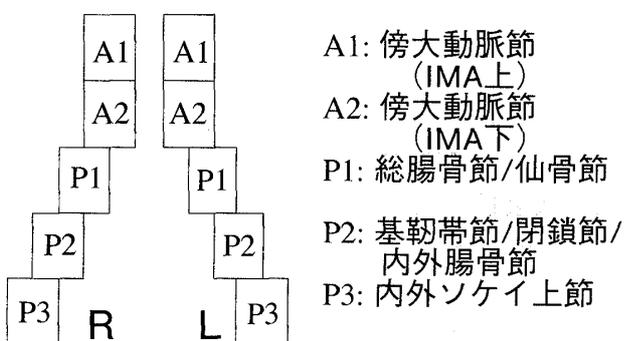


図2 リンパ節群の設定

	Phase I				Phase II				Phase III				Phase IV			
	A2	P1	P2	P3	A2	P1	P2	P3	A2	P1	P2	P3	A2	P1	P2	P3
Case1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Case9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

図3 色素注入による所属リンパ節の固定
—子宮頸部—

は染まったリンパ節の順だけを示しているが、私は4段階に分け、A2, P1, P2, P3に分類示した。第一段階ではすべての症例でP2が染まり、次の段階ではP2の別のリンパ節やP1が染まり、最後にはA2が染まった(図3)。子宮体部に色素を注入すると、A1、もしくはA1とP2が染まり、卵巣に注入した場合にはA1とA2だけが染まった(図4)。

	—子宮体部—			—卵巣—	
	A1	A2	P2	A1	A2
Case1	■	■	■	■	■
Case2	■	■	■	■	■
Case3	■	■	■	■	■
Case4	■	■	■	■	■
Case5	■	■	■	■	■

図4 色素注入による所属リンパ節の固定
—子宮体部, 卵巣—

Reiffenstuhlの研究からは、子宮頸部は基韧带節・内外腸骨節・閉鎖節、子宮体部は、内外腸骨節・閉鎖節と傍大動脈節、卵巣は傍大動脈節が所属リンパ節という結果であった。

リンパ行性進展の病態

リンパ行性進展の病態について考えてみると、まずがんは毛細血管よりも脆弱で間隙のある毛細リンパ管に侵入しやすい。リンパ節に行く前に、直接周辺臓器に転移を起こす場合もあるが、多くは、リンパ節で定着・増殖する。リンパ洞にのみ存在する段階から、髄索に侵入・増殖し、腫瘍細胞で置換される段階までである。

臨床的に後腹膜リンパ節転移を検討する場合、原発巣から直接転移を起こす以外に、転移巣からの二次的転移が含まれることは避けられない。とはいえ、原発巣によってその転移リンパ節の分布には特徴がある。

リンパ節転移は近位から遠位に順次転移するが、リンパ管とのつながりの関係から、みかけ上スキップすることがある。また、腫瘍細胞がリンパ節内で増殖すると輸出管が閉塞され、逆行性転移を起こすこともある。

また胸管はリンパ節を通過しないので、傍大動脈節とVirchow節に転移があっても、縦隔節に転移があるとは限らない¹⁾。

臓器別のリンパ節転移

1. 子宮頸癌

子宮頸癌、進行期Ib, II期で骨盤節とIMA以下の傍大動脈管を郭清した167例について解析した(東京大学および駒込病院)。転移の疑われる症例

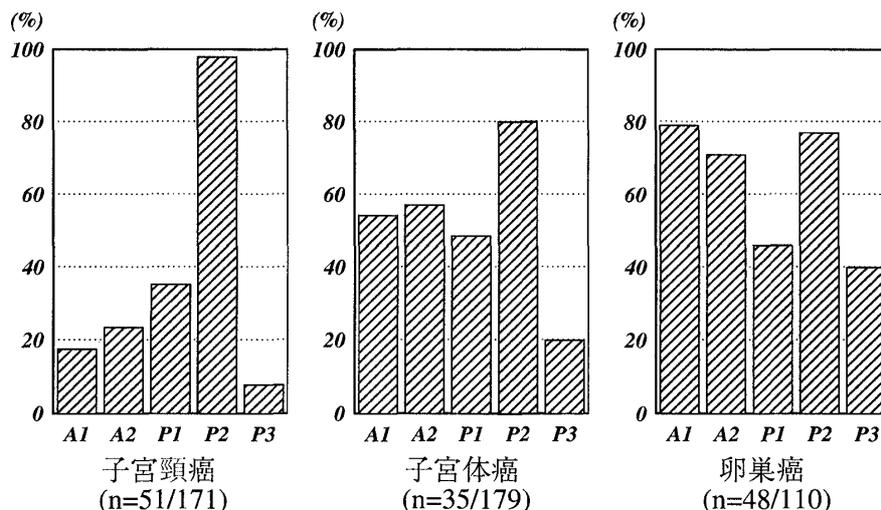


図5 リンパ節転移例の部位別転移頻度

では、IMA より上も郭清した。

リンパ節転移の危険因子としては、進行期、組織型、筋層浸潤、体部浸潤が重要であるが、組織型は有意差がなかった。Ib 期で骨盤節転移率は15%で、傍大動脈節転移率は1%、一方II 期では骨盤節が45%で傍大動脈節が14%であった。筋層浸潤が2/3以下では傍大動脈節転移例がなかった。

後腹膜リンパ節転移のあった51例で、転移リンパ節の分布を調べると、1例を除いてP2に転移があり、この分布をみても基靭帯節・内外腸骨節・閉鎖節に転移し、その後総腸骨節、傍大動脈節に上行性に転移することがわかる(図5)。卵巣転移や体部浸潤を伴う症例では骨盤漏斗靭帯を介して転移する可能性もある。

2. 子宮体癌³⁾

子宮体癌では主にI~III 期の173例を、一部はIV 期の6例も含めて解析した(東京大学および駒込病院)。

リンパ節転移に関連する主な因子としては、pT 分類、筋層浸潤、組織型・分化度で、pT1でリンパ節転移が9%、傍大動脈節転移が4%、pT2で19%、15%、pT3で37%、28%であった。筋層浸潤が深くなるにつれて転移率が増加する。組織型に関しても内膜型腺癌でG1の場合とそれ以外では差があった。

リンパ節転移例の転移リンパ節の分布では、子宮頸癌とは異なり、骨盤節が傍大動脈節に比べ優

位ではあるにしても、P2に転移がなく、A1、A2に転移がある症例もかなり多くを占めていた(図5)。

3. 卵巣癌⁴⁾

卵巣癌はI~IV 期の110例の解析である(東京大学)。

リンパ節転移と関連する因子としてはpT と組織型が重要である。pT1/2で22%、pT3・M1で69%の転移率があった。組織型では、pT1/2すなわち腹腔内でI/II 期の症例では有意に明細胞腺癌と漿膜性腺癌が他の組織型に比べ、リンパ節転移率が高く、それぞれ31%、33%であった。

転移部位をA1からP3に分けて、頻度をみるとA1が最も高く79%であった。進行期診断のための生検をする場合、1群では困難であることがわかる。

そこで、2群を生検するとした場合を検討した。A1とP2の組合せが sensitivity, negative predictive value において優れていた(94%および95%)。これは両側のA1とP2を郭清した場合のデータであり、正確で侵襲の少ない生検の困難性をも示している。

腹腔内I/II 期の転移リンパ節の分布については、肉眼的に片側卵巣にのみ癌がある9例においては、対側よりも同側に転移が多かった。対側のみリンパ節転移のあった1例は対側の仙骨子宮靭帯に転移のある症例であった。

リンパ節転移例の転移リンパ節の分布は、A1とP2にピークを形成した2峰性で子宮体癌と比べても傍大動脈節への転移が多いことがわかる。110例の骨盤節・傍大動脈節への転移率も37%と38%でほぼ同率であった(図5)。

リンパ節転移様式の比較

子宮頸癌では骨盤節転移が圧倒的優位で、骨盤節に転移した症例の一部が傍大動脈節に転移し、卵巣癌では骨盤節と傍大動脈節のいずれか、あるいは両者にほぼ同程度に転移する様式である。子宮体癌は子宮頸癌と卵巣癌の中間で、骨盤節がやや優位だが、総腸骨節の転移頻度が傍大動脈節のそれより低いことや傍大動脈節単独転移例の存在から卵巣癌同様、傍大動脈節に直接転移する様式が混在していることがわかる(図5)。

リンパ行性進展の制御—総論—

リンパ行性進展の制御で、現在考えられる治療は、手術療法、放射線療法、化学療法である。

1. 傍大動脈節を含む後腹膜リンパ節郭清

骨盤節・傍大動脈節郭清の範囲も意義も、原発臓器によって異なる。子宮体癌や卵巣癌では卵巣動静脈に沿ったリンパ管はIMA起始部下1~2cmから腎静脈レベルのリンパ節に直接流入しているので、腎血管レベルまでの傍大動脈廓清が必要である。子宮頸癌では傍大動脈節が二次リンパ節であり、骨盤節から上行性に転移することから、原則 IMA までの郭清にとどめている。

2. 傍大動脈節領域への放射線療法

傍大動脈節領域への放射線療法は、東京大学では原体照射で、駒込病院では四門照射で施行している。傍大動脈節転移陽性の子宮頸癌・子宮体癌症例に対して、骨盤照射に連続してL5上縁からTh11上縁までの原体照射又はL5上縁からTh12上縁までの四門照射を行ってきたが、良好な効果と安全性が得られている。どちらの方法も腸管や骨髄の線量を少なくすることができる。

3. 化学療法

卵巣癌ではリンパ節転移のない症例と同様に、子宮体癌では傍大動脈節転移例に放射線療法前に施行している。最近、子宮頸癌でも傍大動脈リンパ節転移例の放射線療法前に施行する試みを開始

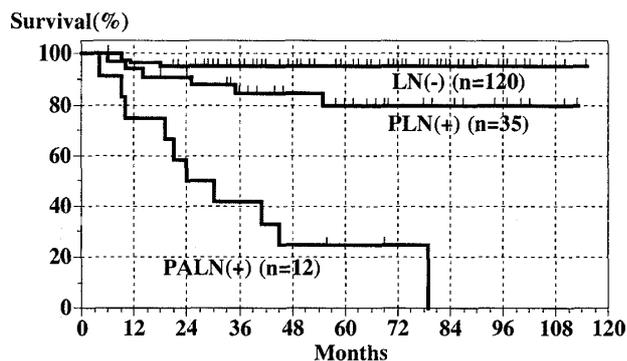


図6 リンパ節転移部位別の転帰
—子宮頸癌I/II期(n=167)—

した。

リンパ行性進展の制御—各論—

1. 子宮頸癌

Ib期91例、II期76例に神経温存の広汎性子宮全摘に加え、IMAまでの、一部は腎血管までのリンパ節郭清を行い、骨盤節陽性例には全骨盤照射、傍大動脈節陽性例には傍大動脈領域への照射を追加した結果、5年生存率はリンパ節転移陰性で95%、骨盤節陽性が80%、傍大動脈節陽性が25%であった(図6)。子宮頸癌の傍大動脈節陽性例の生存率は後述する子宮体癌、卵巣癌のそれより明らかに悪い。

2. 子宮体癌³⁾

子宮体癌の場合、術前内膜組織診で内膜型腺癌G1で摘出標本で明らかに筋層浸潤が1/3以下の場合を除いて、準広汎又は広汎子宮全摘に加え、腎血管までの傍大動脈節郭清を行い、骨盤節のみ陽性は従来どおり全骨盤照射を、傍大動脈節陽性の場合にはCAP 3コース後、全骨盤照射と傍大動脈領域の原体又は四門照射を行った。

リンパ節所見を除いてI/II期の場合、骨盤節転移だけでなく、傍大動脈節転移があっても予後はかなりよく、前述したような化学療法と放射線療法を行った場合、傍大動脈節転移でさえ、決定的な予後因子ではない(図7)。

卵巣転移や腹腔内細胞診陽性を含めた腹腔内I~III期を含めた解析でも、骨盤節陽性には死亡例はなく、傍大動脈節転移例の5年生存率は75%だった(図8)。リンパ節転移陽性全体では5年生存率が84%だった。かつて、骨盤節陽性例の5年

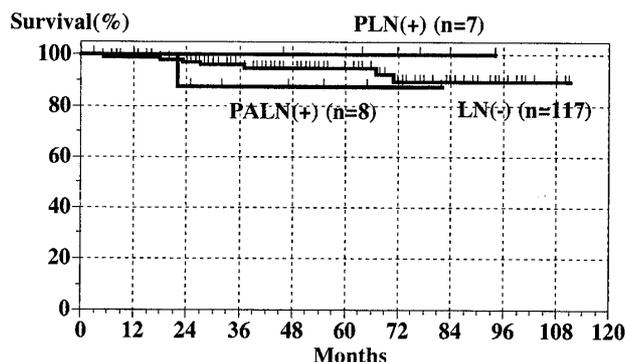


図7 リンパ節転移部位別の転帰
—子宮体癌 I/II 期 (n=132)—

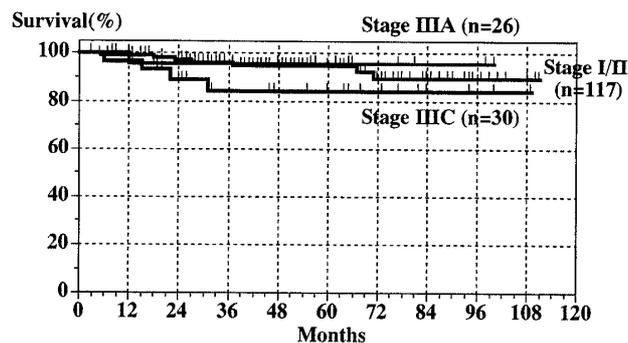


図9 臨床進行期別の転帰
—子宮体癌 I~III 期 (n=173)—

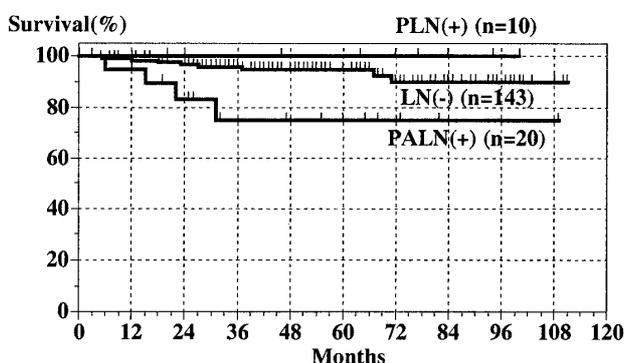


図8 リンパ節転移部位別の転帰
—子宮体癌 I~III 期 (n=173)—

生存率が約40%であったのは、その60%以上に傍大動脈節転移があり、それに対して無治療であったことで説明がつく。骨盤節のみ陽性の症例は従来の治療でも大部分救命できていたものと考えられる。

傍大動脈節陽性20例のなかでも、内膜型腺癌 G1 又は腹腔内 I/II 期の12例は、5年生存率91%であったが、内膜型腺癌 G1 以外でかつ腹腔内 III 期の8例が5年生存率38%であり、この群は他の治療との比較はできないが、我々の治療でも予後不良であった。

傍大動脈郭清例173例の新 FIGO 分類の5年生存率は、I/II 期が95%、IIIA 期が96%、IIIC 期が84%であった(図9)。IIIA 期の転帰が良好なのは、リンパ節転移例が完全に除外されていることと、今回説明を省略したが、IIIA 期にも化学療法が導入されたためと考えられる。

3. 卵巣癌

卵巣癌の治療は、妊孕性温存例を除き(リンパ節生検のみ)、残存腫瘍が2cm以下であれば、腎血管までのリンパ節郭清を行ってきた。術後治療は高分化度の IA 期ではしないが、その他では CAP などの化学療法を6コース以上施行した。治療成績は1984年以降の143例で解析した。1986年以前は初回手術では骨盤節郭清のみだったが、骨盤節陽性例は2年前後までに傍大動脈節郭清を追加した。その多くは傍大動脈節陽性であった。

腹腔内 I/II 期のリンパ節転移陰性群と陽性群の転帰は、陰性群の3年および5年生存率は93%に対し陽性群の3年生存率は87%、5年生存率は77%であった。死亡した3例は明細胞腺癌で、漿液性腺癌11例は全例生存中である。

腹腔内所見で、IIIA 期・IIIB 期16例では、リンパ節転移陽性例が3年生存率73%、5年生存率37%、陰性例が共に100%で明らかに予後の差がある。リンパ節郭清の診断的意義は大きいと考えられるが、治療的意義は明確ではない。

腹腔内所見が IIIC 期と IV 期でリンパ節転移の有無で予後を比べた場合、リンパ節転移例のほうが予後がよい結果(3年生存率54%対18%)となったが、リンパ節転移陰性例の数が少なく、評価するにはもう少し時間がかかりそうである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本教育講演の機会を与えて下さいました武田佳彦会長、および座長の労をおとり下さいました野澤志朗教授に深甚なる謝意を表します。終始ご指導を戴いた武谷雄二教授、多大なご協力を戴いた共同研究者各位に深謝致します。

文 献

1. *Reiffenstahl G.* Das Lymphsystem des weiblichen Genitale. Munich: Verlag Urban & Schwarzenberg, 1957; 40–80
 2. *Kawana K, Yoshikawa H, Yokota H, et al.* Successful treatment using gamma-knife radiosurgery for brain metastases from ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 357–359
 3. *Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al.* Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997; 75: 1836–1841
 4. *Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, et al.* Assessment of metastases of aortic and pelvic lymph nodes from epithelial ovarian carcinoma: A proposal for essential sites for node biopsy. *Cancer* 1996; 78: 803–808
-