

氏 名 吉 田 弘 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 2 4 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 才 5 条 才 1 項

研 究 科 ， 専 攻 の 名 称 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
外 科 学 系

学 位 論 文 題 目 門 脈 性 肝 ， 肺 転 移 形 成 に 関 する 実 験
的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

東 北 大 学 教 授 桂 重 次

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

論文内容要旨

門脈性肝、肺転移形式に関する実験的研究

教室で胃癌手術例に就て胃腫瘍領域静脈血及び門脈血に於ける血中腫瘍細胞を検索し、腫瘍局所静脈血中に33%に、門脈血に16%に腫瘍細胞が認められ、胃癌では可成りの頻度に門脈内に腫瘍細胞の侵入する事が考えられた。そこでかかる門脈内に流入した腫瘍細胞がどの様な転移をとるかを見るため、ラットの門脈内に各種実験腫瘍を移植し、主として肝に於ける転移形成機序及び腫瘍細胞の肝通過性を検索し、同時に肺及び末梢血に於ける腫瘍細胞出現状態を調べ、2, 3の知見を得たので報告する。

実験材料並びに方法

移植腫瘍の種類、本実験で使用した移植腫瘍はラット腹水肝癌の中の7系(AH66F, AH13, AH130, AH66, AH7974, AH173, AH286)及び吉田肉腫(Y.S.)の8種類である。これらの各腫瘍の性状はラットの腹水中で増殖する場合腫瘍細胞が個々ばらばらに遊離細胞の形で増殖するものから多数の腫瘍細胞が結合した所謂島を形成するものなど種々で、遊離細胞と島の混在の割合、島の大きさ等各系によつて夫々特長がある。AH66F, AH13, Y.S.は腫瘍細胞の殆ど全部が遊離細胞よりなる所謂 free cell type に、AH173, AH286 は大部分が大きな肝癌島より成る所謂 island type に属し、AH130, AH66, AH7974 は遊離細胞と種々の大きさの肝癌島とが色の割合に混在している混合型と見做し得るものである。

実験動物：移植腫瘍としては、各系共0.2 cc中に夫々500万、10万の腫瘍細胞を含むように稀釈した腫瘍腹水をラットの門脈内に移植した。即ちネブタール腹腔内注射による麻酔下で開腹して門脈本幹を露出し、前記稀釈腹水の0.2 ccを門脈内に直接注入した。移植ラットは大部分移植直後、1, 3, 5, 7, 10日後と経日的に屠殺したが、1部のものでは腫瘍死迄観察し或は30日前後長時間生存後屠殺した。何れも死後剖検し、肝、肺、腎、脾への転移の状態を肉眼的及び組織学的に検索した。又之等の動物では流血中の腫瘍細胞の出現を調べるため股動脈乃至肝直上の下大静脈より採血せる血液に就て腫瘍細胞の有無を検査した。

実験成績

I 移植腫瘍細胞の肝に於ける栓塞状態並びに肝通過性に就て

1. 移植腫瘍細胞の肝に於ける栓塞状態：移植直后屠殺32例では鏡検上全例に門脈末梢枝、血洞、中心静脈及び肝静脈内の何処かに腫瘍細胞が栓塞していたが、栓塞部位は各腫瘍系により差異がみられた。即ちAH286, AH173の如き island type 8例では腫瘍細胞栓塞部位は主としてグリソン氏鞘内の比較的太い中等大門脈枝(才1図)より小葉間細小門脈枝に至るまでの門脈枝で、極く稀に小葉周辺部の血洞内に2~3個の腫瘍細胞の栓塞が見られたが、中心静脈乃至肝静脈内には全例腫瘍細胞は認められなかつた。これに対しAH66F, AH13, Y.S.の如き free cell type 12例では中等大門脈枝乃至細小門脈枝に栓塞する腫瘍細胞は island type と比較して稀かに少なく、多くは遊離細胞の形で血洞内に散在性に侵入(才2図)、500万移植3例では1~数ヶ所で中心静脈乃至肝静脈にも腫瘍細胞が認められた。一方AH130, AH66, AH7974の如

き混合型12例では腫瘍細胞は血洞、小葉間細小門脈枝、中等大門脈枝に略々同程度に栓塞していた。尚混合型でも500万移植6例には腫瘍細胞が中心静脈乃至肝静脈に遊離細胞の形で見出された。

以上の所見より個々の腫瘍細胞が遊離している腫瘍系では腫瘍細胞が血洞内にはらまかれた形で見出されたが、腫瘍細胞が結合しているものでは比較的太い門脈枝に栓塞する傾向が強かつた。何れにしても門脈を経て肝に流入した腫瘍細胞は大部分肝内に栓塞すると考えられる。

2. 腫瘍細胞の肝通過性(下大静脈血中腫瘍細胞検出)上述の移植直後屠殺32例に於ては移植腫瘍細胞の肝通過性を見るため、門脈内移植と同時に肝直上の下大静脈血中腫瘍細胞の有無を検査した。island typeでは500万、10万移植例とも下大静脈血中には腫瘍細胞は見出されなかつたが、混合型12例では8例に、free cell type12例では7例に下大静脈血中に腫瘍細胞が見出された。即ち遊離腫瘍細胞を有するもので(1)移植と同時に採血せる下大静脈血中に腫瘍細胞が検出された事及び(2)肝の組織学的検査で中心静脈乃至肝静脈にも腫瘍細胞が認められた事等により遊離細胞はそのまゝ肝を通過して下大静脈に流入するものが少くないことが判明した。

II 肝に於ける栓塞腫瘍細胞の増殖過程

1. 移植後1日屠殺例の肝所見：移植後1日で目立つた所見は(1)種々の程度の壊死巣の形成(才3図)と(2)栓塞腫瘍細胞の退行変性及び減少であつた。このうち壊死巣は門脈枝の腫瘍栓塞による血流障害に起因するもので鏡検上island type及び混合型では肝小葉半分大から数ヶの小葉に及ぶ種々の範囲の壊死巣乃至類壊死巣が認められたが、free cell typeでは稀に小壊死巣が見られたに過ぎなかつた。一方栓塞腫瘍細胞はisland type混合型、free cell typeを問わず移植後1日では大部分原形質は不明瞭となり、核の染色は不良で顕著な退行変性像を示し、増殖像は未だ認められなかつた。従つて鏡検上移植後1日屠殺例では腫瘍細胞は移植直後屠殺例に比較して反つて減少している例が少くなかつた。これは門脈を経て肝に栓塞した腫瘍細胞の中には増殖せず死滅消失してしまうものがあることを示す注目すべき所見であつた。

2. 移植3日以後屠殺例に於ける腫瘍増殖状態：移植後3日になると栓塞腫瘍細胞は各腫瘍系とも大部分の例では顕著な増殖所見が認められたが、この場合各腫瘍型により可成り異つた所見を呈していた。island type及び混合型では門脈枝に栓塞した腫瘍細胞が血管を押し拡げて管内性に増殖している像、更に微小腫瘍結節を形成し肝実質を圧排している像等主として壊死巣辺縁部に増殖初期像(才4図)が認められた。移植後5日になると腫瘍増殖巣は大きさ及び数を増し、しばしばこれらが互に融合して肉眼的に明らかな粟粒大の腫瘍結節の形成が認められた。併し腫瘍細胞は比較的膨脹性に発育し周囲の肝実質を圧排していた。7日以後では米粒大より小豆大の肉眼的に明瞭な腫瘍結節が見られ、組織学的にはしばしば中心部は軟化壊死に陥り、又周囲の萎縮性肝組織の崩壊も著明で(才5図)腫瘍細胞が中心静脈乃至肝静脈内に侵入せる所見も認められた。

これに対しfree cell typeでは移植3日になると直後及び1日の例と比較し遙かに多数の腫瘍細胞が1~数個群をなして血洞内に遊蕩性に認められた。これら腫瘍細胞は染色性は極めて良好で多数の核分裂像をも混えた旺盛な増殖像を呈していた。その後も主として血洞内を肝細胞索を圧排しながら遊蕩性に増殖し(才6図)、7~10日では萎縮性肝細胞は恰も増殖腫瘍細胞群中に浮いている如き所見を呈していた。尚free cell typeでは移植後3日屠殺例に既に中心静脈乃至肝静脈内に腫瘍細胞がしばしば認められたこと、血管周囲の淋巴間隙に多数の腫瘍細胞浸潤を認め、それらに対する間質反応としての結合織増殖は顕著でなかつた事が注目された。

III 腫瘍細胞の血行性散布

(肺に於ける腫瘍細胞栓塞乃至転移並びに股動脈血中腫瘍細胞検出状態)

上述の如く門脈内移植腫瘍細胞は(1)大部分は一度肝に定着増殖するが、増殖腫瘍細胞は再び肝を離れて下大静脈に流入すること(2)移植腫瘍細胞の中にはそのまま肝を通過するものがあることが判明した。そこでかかる腫瘍細胞による肺転移形成及び全身性血行散布の過程を見るため、腫瘍細胞500万移植例に就て肺に於ける転移巣形成状態並びに股動脈血中の腫瘍細胞を検索した。

500万移植137例中鏡検上肺に腫瘍細胞の認められたものは38例27.7%で、それを各腫瘍型別に経目的にみると才1表の如くである。island typeでは33例中4例12.1%で最も低く、これらはすべて著明な肝転移巣を形成せる移植後7日以上を経過せる例であつた。

これに対し腫瘍細胞の肝通過性が認められ且つ肝内での増殖腫瘍細胞も早期に肝を離れて下大静脈に流入するfree cell typeでは肺に於ける腫瘍栓塞乃至転移形成は55例中24例43.6%の高率に見られた。しかも腫瘍栓塞は既に移植直後にも認められ(才7図)、3日より急に増加し、5日では既に転移巣の形成も見られた(才8図)。一方混合型では肺に於ける腫瘍栓塞乃至転移形成頻度は49例中10例20.4%でfree cell typeに比較し低く、且つこれらの例ではisland type同様肝に於ける腫瘍増殖の著明となれる7日以後の例が多かつた。これらの成績より門脈内流入腫瘍細胞による肺転移には肝を通過した腫瘍細胞も関係するであろうが主として一度肝に栓塞し、そこで増殖してから再び肝を離れて肺に達した腫瘍細胞により形成されると思われる。

500万移植137例中移植1日以後に屠殺した110例に就て股動脈血中腫瘍細胞の有無を検索され、腫瘍細胞が認められたものは24例21.8%であつた。陽性例を各腫瘍型別に経目的に見ると才2表の如く、肺に於ける腫瘍栓塞乃至転移の頻度が低かつたisland type、混合型では血中の腫瘍細胞陽性率は6.9~11.1%であつた。これに対し肺腫瘍栓塞乃至転移形成の頻度が高く、腫瘍細胞が瀰漫性に増殖し、しばしば広汎な転移巣を形成していたfree cell typeでは血中腫瘍細胞は45例中18例40.0%の高率に陽性であつた。而して股動脈血中に腫瘍細胞の出現する時期は肺に於ける腫瘍栓塞時期と略々一致していた事、又肺に腫瘍栓塞乃至転移の認められた30例中22例73.3%に股動脈血中に腫瘍細胞が認められた事が注目された。即ち著者の検索では大循環系に於ける腫瘍細胞の出現、換言すれば腫瘍細胞の血行性散布と肺に於ける腫瘍栓塞乃至転移形成状態との間には密接な関係が認められた。

結 論

1. 門脈移植腫瘍細胞は門脈末梢枝の各部及び血洞に栓塞するのを認めたが、その部位は腫瘍各系により異なる。即ちfree cell typeでは主として血洞内に瀰漫性に、island typeでは主として腫瘍細胞が門脈末梢枝に栓塞していた。
2. AH13, AH66F, AH130, AH66, AH7974の如く遊離腫瘍細胞を有するもので(1)移植と同時に採血せる肝直上の下大静脈血中で腫瘍細胞が検出された事(2)肝の組織学的検査で中心静脈、肝静脈にも腫瘍細胞が認められた事及び(3)移植直後屠殺例の肺血管に栓塞腫瘍細胞を認めた事から遊離腫瘍細胞は肝を通過することが判明した。
3. 移植後3日より栓塞腫瘍細胞は肝で増殖を起し、転移巣を形成するに至るがisland type及び混合型では栓塞腫瘍細胞が瀰漫性に増殖し、結節性転移巣を形成する。一方free cell typeでは血洞内を瀰漫性に増殖し結節形成の傾向は少かつた。
4. 肺に於ける腫瘍細胞栓塞及び転移形成頻度はisland type13.8%, 混合型20.4%, free cell

type 43.6 %でfree cellの多いもの程高率となるを見た。特にfree cell typeでは転移の起り方が早期且つ顕著であつた。

5. 股動脈血中の腫瘍細胞が検索された110例中血中腫瘍細胞陽性例は24例21.8%で、このうち22例9.17%には肺転移を認めた。又腫瘍型別の股動脈血中腫瘍細胞出現率はisland type 6.9%, 混合型1.1%, free cell type 40.0%であり肺腫瘍栓塞乃至転移の頻度が高かつた free cell type では股動脈血中腫瘍細胞陽性率も高く、肺転移と末梢血中腫瘍細胞出現との間には密接な関係が認められた。

第1表

500万例中137例の肺に対する腫瘍細胞出現状態

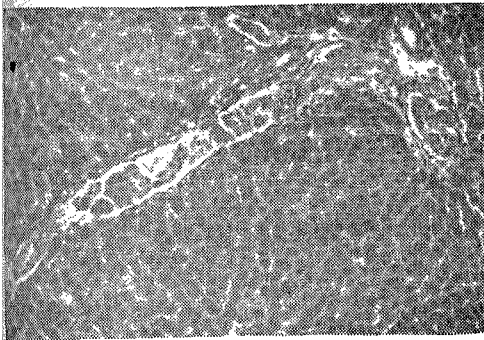
腫瘍型	陽性例数	陽性例の経時的分布			
		前日	1日	3日	5日
Island type	4/33(12.1)				4
混合型	10/49(20.4)	1	1	2	6
Free cell type	24/55(43.6)	1	6	7	10

第2表

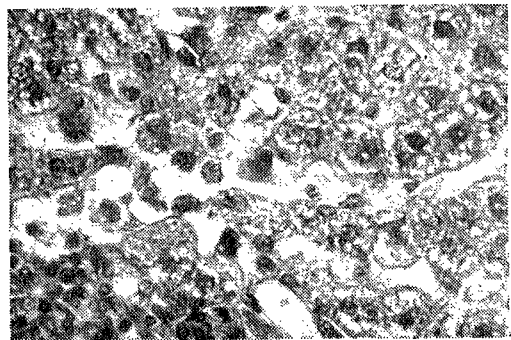
500万例中110例の股動脈血中腫瘍細胞出現状態

腫瘍型	移植後				計(%)
	1日	3日	5日	7日以上	
Island type	0/3	0/6	0/6	2/11	2/29(6.9)
混合型	0/8	0/4	2/8	2/16	4/36(11.1)
Free cell type	1/10	3/9	7/11	7/15	18/45(40.0)
					24/110 (21.8)

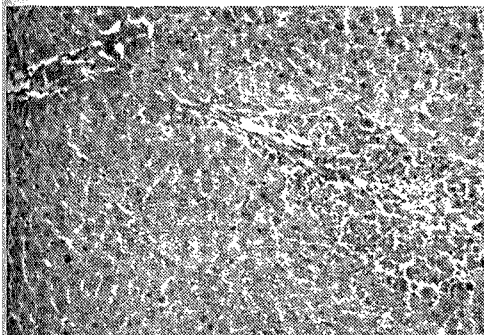
(第1図) 移植後1日AH286のグリソン氏鞘内門脈動脈腫瘍細胞栓塞



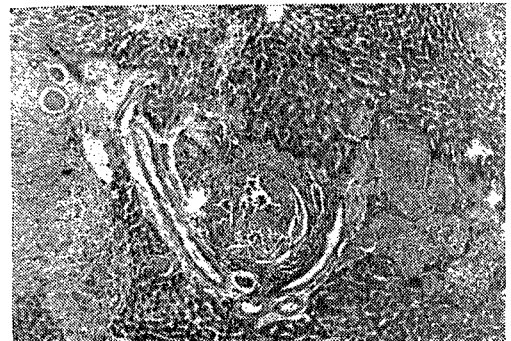
(第2図) 移植後3日AH66Fの血筒内に侵入せる腫瘍細胞



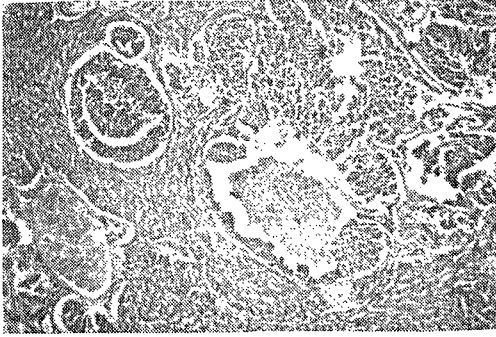
(第3図) 移植後1日AH13に見られた腫瘍細胞栓塞と小動脈(甲線)



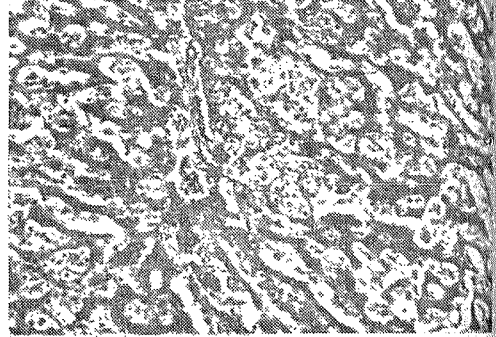
(第4図) 移植後3日、血筒内及び血筒内に腫瘍細胞し肝実質を圧排している



(第5図) 移植後7日 高度な結核性肺病増殖を呈し
中心部の壊死が顕著(中野)



(第6図) 移植後5日 AH13 血洞内に異物増殖し
肝動脈管を閉塞している



(第7図) 移植後5日 AH13の肺血管内膿瘍増殖象



(第8図) 移植後7日 AH13の気管支及び血管周囲
間質に肺母細胞を見る



審 査 結 果 要 旨

著者は共同研究者と共に胃癌手術に際して癌細胞が門脈内に流入することあるを突見した。之等の腫瘍細胞の運命をみるために著者は次の様な実験を行つた。即ち遊離腫瘍細胞からなる free cell type (AH 66F, AH 13, Y.S.), 腫瘍細胞が結合して島を形成している Island type (AH286, AH173) 及び両者が混合している混合型 (AH7974, AH 66, AH130) など、形態及び生物学的性状を異にする 8 種類の実験腫瘍をラットの門脈内に移植し、移植後経日的に屠殺したラットに就て 1) 腫瘍細胞の肝通過性、2) 肝及び肺に於ける転移形成過程並びに 3) 移植腫瘍細胞が肝、肺を通つて大循環系に流入してゆく状態を観察した。この実験成績で特に注目されたのは次の点である。

第 1 は free cell type 及び混合型の様に遊離腫瘍細胞を有する腫瘍系では、門脈内移植と同時に採血せる肝直上の下大静脈血中に腫瘍細胞が認められ、少くとも遊離腫瘍細胞は肝を通過し得ることを証明した事である。腫瘍細胞の肝通過性に就ては諸家によつて関心を持たれ、又肝通過性を間接に支持する所見は挙げられているが、未だこれを実証した報告はない様である。従つて著者の上述の実験成績は極めて貴重な知見である。

第 2 は門脈末梢枝各部或は血洞内に栓塞した腫瘍細胞が増殖して肝転移を形成するに至るまでの一連の変化は各腫瘍系により差異があり、この肝に於ける腫瘍増殖と肺転移形成との間にも関連のあることを明らかにした事である。即ち free cell type では腫瘍細胞は肝血洞内を流蕩性に増殖し、早期に増殖腫瘍細胞は肝を離れて肺に栓塞することを認め、実際に free cell type では肺に於ける腫瘍栓塞乃至転移形成は早期且つ顯著であることを認めている。

これに対し Island type 及び混合型では門脈末梢各部に栓塞した腫瘍細胞は膨脹性増殖をして結節転移巣を形成し、増殖細胞は肝を離れ難く、従つて肺に於ける腫瘍栓塞及び転移形成頻度は free cell type に比較し低く、且つ肝に於ける腫瘍増殖が可成り進んでから肺に転移が起るものが多い事を認めている。

第 3 は屠殺時股動脈より採血した血液中の腫瘍細胞を検索し、肺転移の認められたもの、このうちでも特に肺転移の頻度の高い free cell type では血中腫瘍細胞陽性率が高率であつたことを認めていることである。

以上著者の実験成績は門脈内に流入した腫瘍細胞の運命を解明したもので癌の研究に貢献する処大なりと考えられる。