

[特別掲載]

転移性脳腫瘍の実験的研究

東京女子医科大学外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)
東京女子医科大学第二病院外科 (指導: 坪井重雄教授)

井 上 久 司
イノ ウエ キユウ シ

(受付 昭和52年10月5日)

An Experimental Study on Metastatic Brain Tumor

Kyuji INOUE, M.D.

Dept. of Surgery, The 2nd Hospital of Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

In order to observed hematogenic brain metastasis of the malignant tumor, it would be of prime importance to elucidate the mechanisms of such as intravascular remaining and extravasation of the tumor cells. The experiments were performed to clarify them using VX2 tumors of rabbits.

Following instillation of VX2 tumor cells into the carotid artery of the untreated rabbits, no brain metastasis occurred. However, they proliferated well when the tumor cells or pieces of tumor tissue were transplanted directly into the brain tissue. These results suggested a close affinity between the brain and VX2 tumor cells, and less affinity between the tumor cells and sanguine environment.

The induction of brain metastasis was carried out by means of air embolism, dead cell embolism and experimental brain injury prior to the intracarotid tumor cell infusion. The induction of metastasis owes essentially to damage of the blood vessels and neovascularization in the brain. It was confirmed that the brain metastasis occurred by extravasation of tumor cells, not by intravascular proliferation.

In VX2 tumors, many metastasis were seen in the leptomeninges, and soon further metastasis appeared in the pons area via the cerebro-spinal fluid.

When the above results are compared with clinical findings, these results suggest that diffuse metastatic leptomeningeal carcinomatosis is caused primary by hematogenic way and secondary by CSF dissemination, and the pons is the most frequent focus of tumor cell dissemination.

内容目次

第I章 緒言

第II章 実験材料および方法

第1節 使用動物

第2節 実験腫瘍

第3節 実験手技

第4節 解剖および検索方法

第III章 実験方法および実験結果

第1節 実験1 (腫瘍細胞浮遊液の頸動脈注入実験)

第2節 実験2 (腫瘍片を皮質下に注入する実験)

- 第3節 実験3 (腫瘍細胞浮遊液を皮質下に注入する実験)
- 第4節 小括
- 第5節 実験4 (腫瘍細胞浮遊液を頸動注したのち頸動脈を結紮する実験)
- 第6節 実験5 (Bradykinin 頸動注ののち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)
- 第7節 実験6 (空気塞栓を作製したのち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)
- 第8節 実験7 (死滅させた腫瘍細胞を頸動注したのち腫瘍細胞浮遊液を注入する実験)
- 第9節 実験8 (lobotomyののち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)
- 第10節 小括
- 第11節 実験9 (lobotomyののち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験で早期に剖検したものに関する実験)
- 第12節 実験10 (lobotomy ののち1週間後に腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)
- 第13節 実験11 (脳軟膜転移の経過観察に関する実験)
- 第IV章 考按
- 第V章 結論
文献

第I章 緒言

ある臓器に原発した悪性腫瘍が、他の臓器、ここでは脳に、血行性転移を起こす機序を分析することは、非常に難しい問題である。Engell¹⁾以来、胆癌患者の10~20%で、大循環中に癌細胞が発見されるようになった。血流中の癌細胞は、肺、肝、末梢毛細血管網等の第1濾過臓器を通り抜け、増殖可能な canceremia の状態を作つていられると言われている。動物実験でも、佐藤²⁾は腹水肝癌の末梢血中に癌細胞を証明している。

悪性腫瘍の脳転移は、一般に考えられている程まれなものではない。悪性腫瘍患者剖検例の2.2%から17.7%に脳転移が見出されている^{3)~6)}。臨床症状から脳転移が発見される症例は、胆癌患者の3.5~14%である⁷⁾⁸⁾。

原発臓器よりの脳転移率は、肺癌、乳癌に多く、胃癌に少ない(表1)。このことから、原発臓器の腫瘍細胞と、転移臓器である脳間の特殊な親和性が問題となる。ところが、その親和性を証明する明快な裏付けはなく、僅かに、概念的な実験が試みられたに過ぎない⁹⁾。

そもそも、血行性転移を形成するためには、次の各段階を経なければならぬと言われている。

表 1

	Aronson et. al. ³⁾		Mori et. al. ⁴⁾		Abrams et. al. ⁵⁾		Warren & Meissner ⁶⁾	
	Cancer	Brain meta.	Cancer	Brain meta.	Cancer	Brain meta.	Cancer	Brain meta.
Lung	434	184	75	19	160	21	163	15
Breast	208	51	13	3	167	13	432	42
Gastrointestinal tract	567	34	176	6	119	2	1017	4
Urinary tract	120	10	11	1	34	2	62	4
Pancreas	107	8					109	0
Liver Gallbladder	109	5	31	1			36	1
Reproductive tract	277	15	4	1			111	3
Uterus							418	1
Endocrine-organs	40	7	5	1			4	1
Other or unknown	203	53	316	6	520	6	1660	20
Total	2065	367 17.7%	631	38 6.0%	1000	44 4.4%	4012	91 2.2%

原発巣での腫瘍の増殖—血流中への腫瘍細胞の移動—血行に伴う移動—転移臓器の血管内での停止又は増殖—血管壁からの腫瘍細胞の遊出—遊出部での増殖。

そこで、脳における腫瘍細胞の血管内停止又は増殖、血管壁からの遊出、遊出部での増殖等の機序を明らかにするために、V×2腫瘍を用い、病理学的検索を主として実験を行なった。これらの実験結果より、血液—腫瘍細胞—脳、の間の親和性の問題、腫瘍細胞の血管壁よりの遊出および増殖、転移誘導の条件などにつき新しい知見を得たので言及したい。

第II章 実験材料ならびに方法

第1節 使用動物

成熟した、体重2.0~3.5kgの白色ウサギを用いた。

第2節 実験腫瘍

Shopeのpapilloma-癌系列に属するにウサギの可移植性癌の内、V×2を用いた。これは、Rous¹⁰⁾により確立され、その移植3~4代目以降virusの存在は認められていない。さらに、この腫瘍は現在まで移植世代200代以上を経、その起原および生物学的動態がよく知られており、安定した増殖形式を示す。ウサギの大腿筋内に移植し、20~25日後の、細胞の変性があまりなく、増殖力の強い時期の腫瘍をとり出して使用した。

腫瘍片が必要な場合は、1×1×1mmの切片を使用した。細胞として用いた場合は、細胞をばらばらにして、生理的食塩水に浮遊させたものを使用した(以下細胞浮遊液と呼ぶ)。この細胞浮遊液は、細胞数が 5×10^5 個/0.5mlとなるようにして用いた。

第3節 実験手技

頸動脈よりの注入方法は、右総頸動脈を皮膚切開して露出させ、23G針を用いて行なった。注入時間は2~5秒をかけた。

実験的脳損傷を作るために、右前頭部の上矢状洞より側方7mmのところ、16G針を用いて頭蓋骨に小孔を穿った。ついで、25G針を用いてlobotomeとして、図1のごとく、左右に10°、7mmの深さまで脳実質を切截した。切截面の面積は、約4.2mm²である(以下lobotomy法と呼ぶ)。

第4節 解剖および検索方法

経静脈麻酔注射下に死亡させ、または自然死亡した時に剖検を行なった。脳に対し、光学顕微鏡的検査を主と

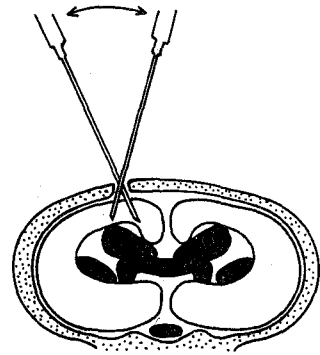


図 1

する病理学的検索を行なった。

第III章 実験方法および実験結果

第1節 実験1 (腫瘍細胞浮遊液の頸動脈注入実験)

細胞浮遊液を頸動注し、4週後に剖検したが、頭蓋内転移はみられなかつた。

そこで、細胞浮遊液の状態を変化させ、完全に細胞をばらばらにしたものから、細胞の群の多いものまで数種類を作った。細胞数も、 5×10^5 から 5×10^6 個までのものを作つて実験した。計67頭に実施したが、硬膜、脳軟膜、脳内とも、転移巣は全くみられなかつた。

第2節 実験2 (腫瘍片を皮質下に封入する実験)

頭蓋骨に小孔を穿ち、腫瘍片を皮質下7mmのところ封入した。9頭に行ない、4週後の剖検で、すべてのウサギの封入部に腫瘍の発育をみた。

病理学的所見は(写真1, 2)、穿刺部を中心とした腫瘍の増殖が認められ、表面は脳軟膜からすでにみられるが、浸潤はごくわずかである。脳実質内所見は、穿刺部先端にあたる深部は壊死に陥つており、腫瘍が一度浸潤性発育をなし、二次的に壊死となつたものと考えられる。腫瘍細胞は散在し、その間に壊死性出血、白血球浸潤、壊れた核などがみられ、これらを周りからとりかこむように生きた腫瘍細胞の浸潤が認められる。この生きた腫瘍細胞は細小血管に沿つて浸潤している。腫瘍は脳組織を押し退けるように発育しており、

浸潤性のひろがりはみられない。すなわち、腫瘍と脳との組織学的な関係は密でない。腫瘍と血管との関係は密である。

腫瘍細胞は、V×2 に特徴的な、異型が強く、mitosit も非常に強い。

脳の変化は、活動性腫瘍に接している部分では比較的少なく、壊死に陥つた腫瘍に接している部分は、強い軟化壊死となつている。これは穿刺の際の影響を考えさせられる。他の部分の変化は比較的少ない。

第3節 実験3 (腫瘍細胞浮遊液を皮質下に注入する実験)

右前頭部に小孔を穿ち、細胞浮遊液 5×10^5 個、0.2ml を皮質下7mm のところに注入し、4週後に剖検した。3頭に行ない、すべてに大きな腫瘍塊の発育をみた。

病理学的所見(写真3, 4, 5, 6, 7)では、側脳室を埋め大きく発育した腫瘍塊がみられ、反対側半球まで占めるような発育を示し、大脳鎌の偏位もみられる。この腫瘍塊は強い壊死に陥っており、腫瘍細胞は全体に小さい球状となつている。出血や白血球主体の貪食細胞の浸潤も認められる。脳実質と接する部分では、細小血管に沿う活動的な腫瘍細胞の脳実質内への浸潤が存在する。この浸潤は、脳実質を押し退け発育している。腫瘍細胞は脳の細胞と混ざり合つた発育の仕方はしない(写真4)。

脳軟膜の部分でも、血管に沿う活動的な腫瘍の浸潤性発育と脳軟膜への浸潤がみられる(写真5, 6)。

脳軟膜から脳実質内へ血管に沿う腫瘍細胞の浸

潤像がある(写真7)。

これらは、注入された腫瘍細胞が脳室内へ穿破し、そこで主に発育し、その後、浸潤性発育を行なつたものと考えられる。

第4節 小括

以上の実験結果をまとめる。

㊸ 単に頸動脈より腫瘍細胞を注入しても頭蓋内転移をみない。

㊹ 脳内に封入された腫瘍片および注入された腫瘍細胞はよく発育する。大きくなると壊死を形成する。

㊺ 腫瘍から細小血管に沿い、これをとり囲むような浸潤性発育がみられる。

㊻ 脳軟膜にもよく浸潤性発育がみられる。

㊼ 脳室内でもよく発育する。

㊽ 腫瘍の発育は、血管や脳軟膜との関係を密にしている。

以上の実験結果より、何らの前処置もなく、腫瘍細胞を頸動注しても頭蓋内転移は起きず、直接脳内に腫瘍組織片あるいは腫瘍細胞を移植すると発育することが判明した。

脳は、その中の血流中を腫瘍細胞が非常に通過し易い臓器として知られている¹⁴⁾。頸動脈より注入された腫瘍細胞は、血管内で塞栓性発育することなく通過してしまうと考えられる。また、腫瘍細胞は血管外滲出 extravasation まで血液中に抑留されず、抑留されても生存してられないものと考えられる。このことは、血液と腫瘍細胞の間の親和性が薄いためと理解したい。一方、脳内封入により腫瘍がよく発育することは、脳という臓器と VX2 腫瘍との間の親和性が密であることを

表2 The Induction of Brain Metastasis.

	Case	Leptomeningeal metastasis	Intracerebral metastasis	Successful cases
Ligation of right carotid artery	12	Dead soon after ligation		
Bradikinin infusion	13	0	0	0(0%)
Air embolism	2	2	0	2(100%)
Dead cells embolism	6	5	2	5(83%)
Experimental brain injury	12	12	12	12(100%)

示す。

腫瘍細胞頸動注による脳転移は、無条件では発生しない。したがって、転移形成のための必要条件を考え、以下に述べるいくつかの方法を試みた(表2)。血行性転移の過程には、腫瘍細胞が血管内でいつたん塞栓性に発育したり、血栓内で発育し、それがさらに血管外へ滲出するもの、あるいは腫瘍細胞が初めから血管外へ滲出して発育するものとが考えられる。

第5節 実験4 (腫瘍細胞浮遊液を頸動注したのち頸動脈を結紮する実験)

右総頸動脈より細胞浮遊液を注入し、直後に右総頸動脈を結紮した。12頭に施行したが、30分から12時間後の間にすべて死亡した。片側総頸動脈結紮は死亡する程の強い侵襲と考えられ、実験目的には適さなかつた。

第6節 実験5 (Bradykinin 頸動注ののち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)

Bradykinin (200~500 μ g/Rabbit) を右頸動脈より注入し、直後に細胞浮遊液を注入した。13頭に施行したが、4~5週後の剖検で頭蓋内転移は認められない。

第7節 実験6 (空気塞栓を作製したのち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)

空気塞栓をおこさせる目的で、右頸動脈より空気を2~4ml 注し、2~5分後に細胞浮遊液を注入した。10頭に施行したが、8頭は30分~20時間後に死亡した。生き残った2頭では、4週後の剖検で脳軟膜への転移を認めた。

病理学的所見では(写真8, 9), 右頭頂部の脳軟膜に浸潤性の腫瘍発育が認められた。血管内に腫瘍細胞はみられず、塞栓や血栓形成などもみられていない。脳軟膜の浸潤性腫瘍には、動静脈が巻き込まれており、血管との強い関係を示している。脳実質内には、独立した転移巣は認められないが、脳軟膜浸潤部より、一部脳実質内へ細小血管に沿う腫瘍細胞の浸潤がみられる。

第8節 実験7 (死滅させた腫瘍細胞を頸動注したのち腫瘍細胞浮遊液を注入する実験)

死亡させた腫瘍細胞を頸動注して、転移誘導を

試みた。腫瘍細胞を70°C30分間加熱死亡させたのち、遠心分離を行ない、死細胞の生理的食塩水浮遊液を作つた。3 \times 10⁵個 \cdot 0.2ml を用い、右頸動脈より注入し、2~3分後に生きた細胞浮遊液を注入した。

6頭に施行したが、5頭に転移がみられた。傍矢状洞脳軟膜にのみ転移があつたもの2頭、傍矢状洞脳軟膜と脳内に転移がみられたもの2頭、および右橋部背面脳軟膜に転移があつたもの1頭である。

病理学的所見(写真10, 11, 12, 13), 写真10に示す例では、頭頂部上矢状洞より側方5mmのところの脳軟膜に、腫瘍の発育をみる。これは脳軟膜への浸潤のみでなく、腫瘍塊として発育している。また、それよりはじまる脳内への浸潤像もみられる(写真11)。

他の、脳内転移巣のみられる例では、側脳室と上矢状洞との間の、皮質と髄質の接する部分に、約5 \times 5 \times 5mmの腫瘍塊が認められる(写真12, 13)。血管周囲の発育や、腫瘍増殖に伴う脳組織の島状にとり残された像などがみられる。

第9節 実験8 (lobotomy ののち腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)

脳組織や血管を直接破壊することによる転移誘導を試みた。右前頭部に lobotomy 法(図1)を行ない、5~10分後に右頸動脈より細胞浮遊液を注入した。

12頭に行ない、すべてのウサギの損傷部の脳軟膜と脳内に転移巣をみた(写真14)(以下 lobotomy 誘導法と呼ぶ)。

第10節 小 括

転移は血管内皮の炎症だけでは誘導されない。内皮細胞の炎症だけでは、腫瘍細胞は血管内への着床や、血管外への滲出を起こさないであろう。

空気や死細胞の塞栓があれば、よく転移が誘導される。これらの条件により、腫瘍細胞が血管内で抑留されたり、血管外へ遊出しやすくなるものと考えられる。血管内での塞栓や血管壁の変化は病理学的検索では見出されなかつたが、検索の時

井上論文付図〔I〕

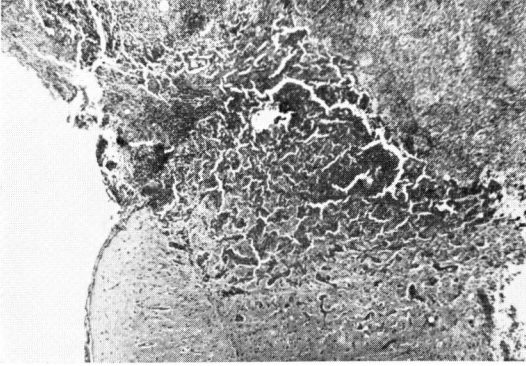


写真1 HE×4

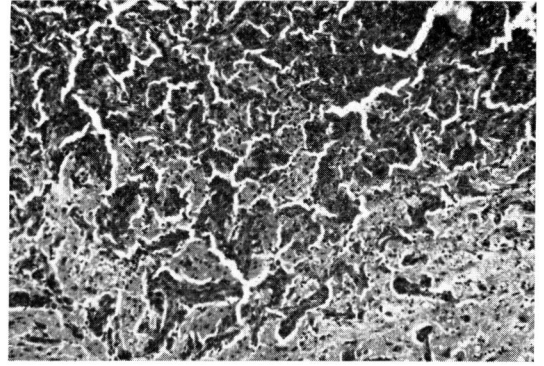


写真2 HE×10

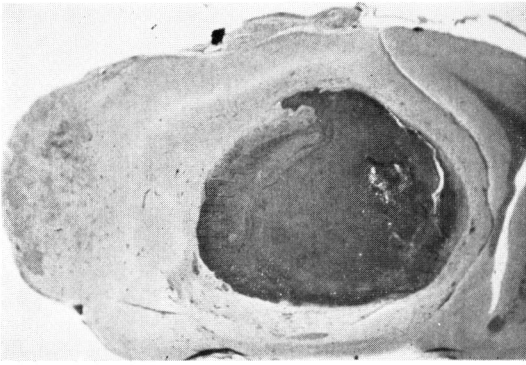


写真3 HE×1

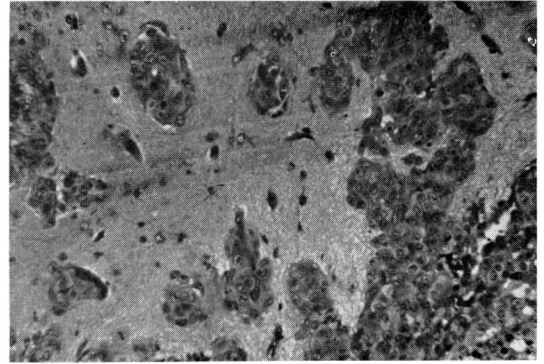


写真4 HE×20

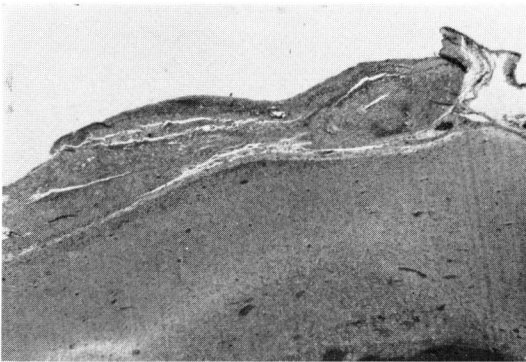


写真5 HE×4

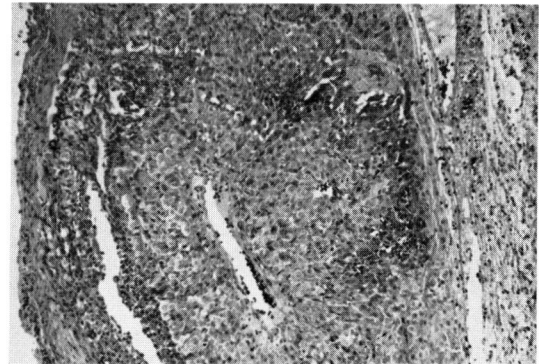


写真6 HE×10

井上論文付図〔Ⅱ〕

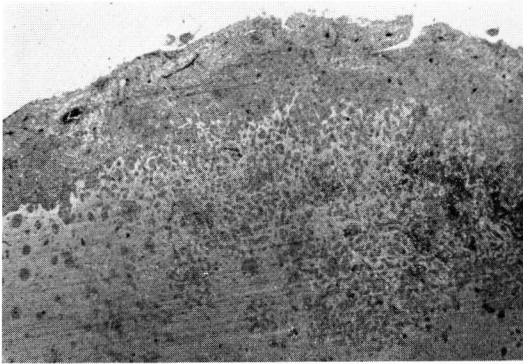


写真7 HE×4

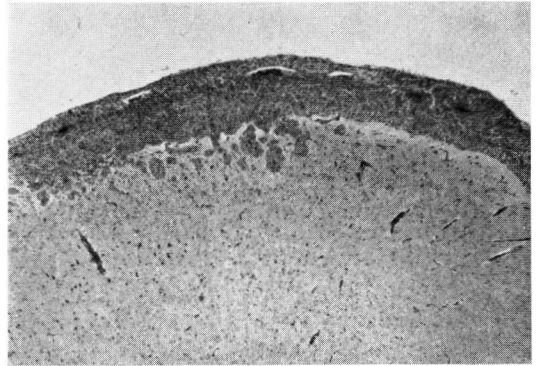


写真8 HE×10

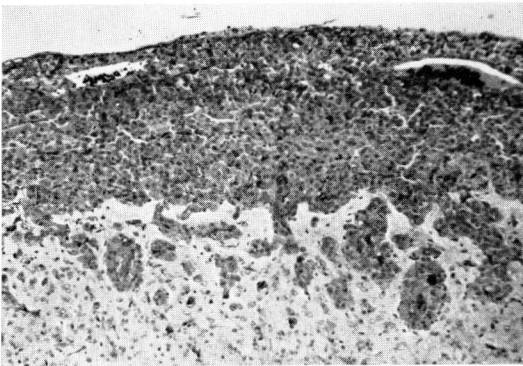


写真9 HE×10

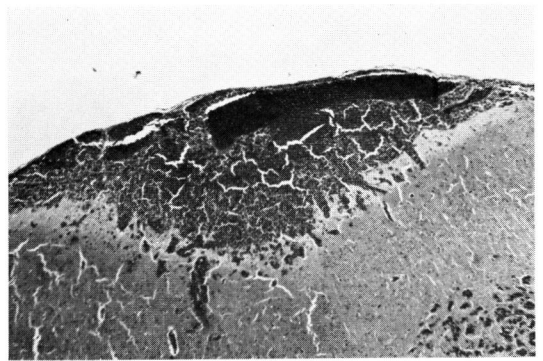


写真10 HE×4

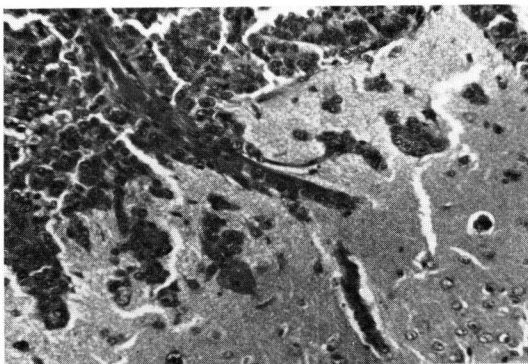


写真11 HE×20

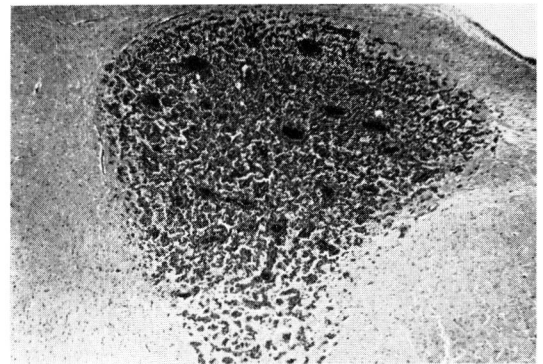


写真12 HE×20

井上論文付図〔Ⅲ〕

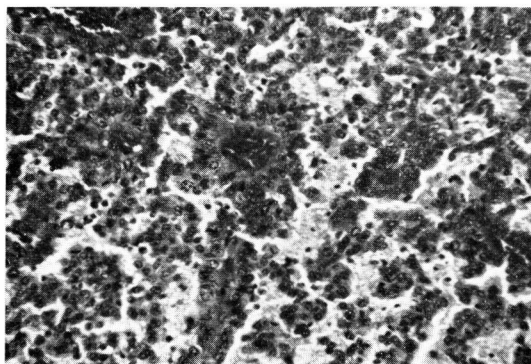


写真13 HE×20

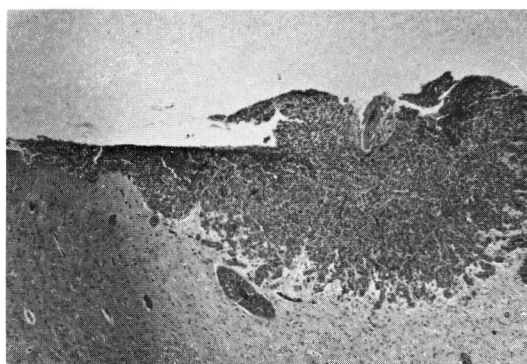


写真14 HE×4

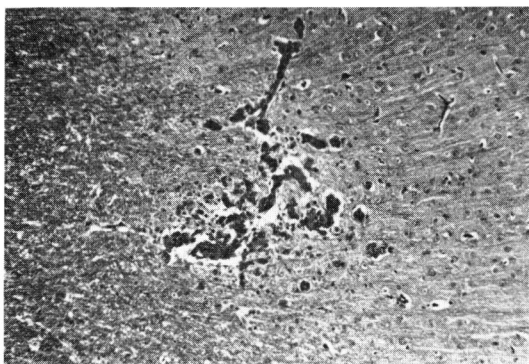


写真15 HE×10

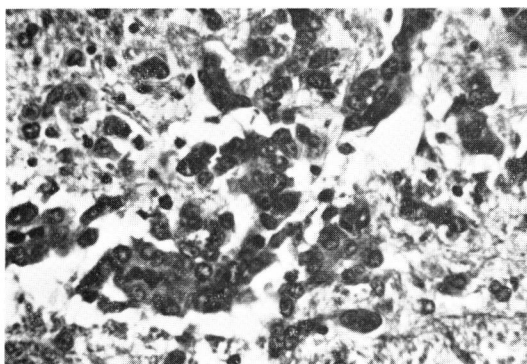


写真16 HE×40

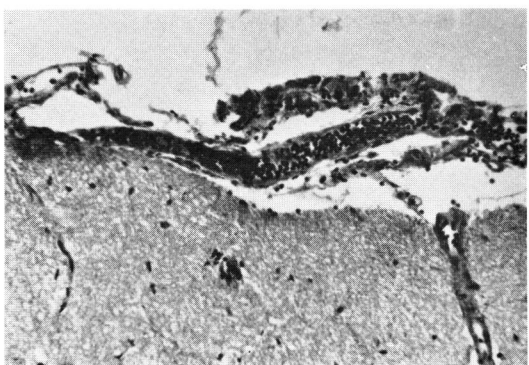


写真17 HE×20

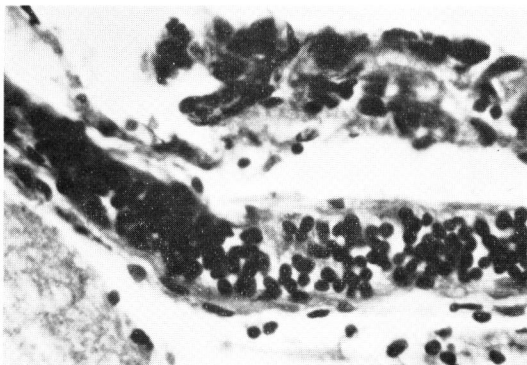


写真18 HE×60

井上論文付図〔Ⅳ〕



写真19 HE×4

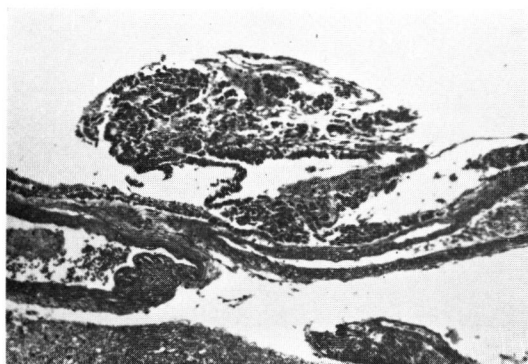


写真20 HE×10

付図写真説明

写真1 (HE×4) 写真2 (HE×10) 脳内に腫瘍片を封入し、4週後の解剖。脳軟膜および脳内への浸潤性発育。

写真3, 4, 5, 6, 7

腫瘍細胞浮遊液を皮下に注入し4週後の解剖。

写真3 (HE×1) 側脳室を埋め大きくなった腫瘍。

写真4 (HE×20) 脳実質内への細小血管に沿う浸潤。

写真5 (HE×4) 写真6 (HE×10) 脳軟膜での血管に沿う腫瘍の浸潤性発育。

写真7 (HE×4) 脳軟膜の浸潤性腫瘍より脳実質内への血管に沿う浸潤。

写真8 (HE×4) 写真9 (HE×10) 空気塞栓ののち、腫瘍細胞浮遊液を頸動注し、4週後の解剖。右頭頂部脳軟膜へ浸潤性に発育した腫瘍。脳実質内への細小血管に沿う浸潤。

写真10, 11, 12, 13 死亡腫瘍細胞を頸動注したのち、腫瘍細胞浮遊液を頸動注し、4週後の解剖。

写真10 (HE×4) 頭頂部における脳軟膜への腫瘍

塊の発育。

写真11 (HE×20) 脳軟膜の浸潤性腫瘍と、それよりの脳実質内の細小血管に沿う浸潤。

写真12 (HE×4) 脳内転移巣。

写真13 (HE×20) 脳内転移巣における血管周囲の腫瘍発育、細小血管に沿う浸潤。脳組織の島状と残りし。

写真14, 15, 16, 17 脳損傷ののち、腫瘍細胞を頸動注し、5日後の解剖。

写真14 (HE×10) 穿刺部近くでの脳内転移巣。

写真15 (HE×40) 細小血管をとりかこみ、内皮細胞を内にとりこむ腫瘍細胞。

写真16 (HE×20) 脳軟膜への浸潤性転移。

写真17 (HE×60) 脳軟膜血管内に存在する腫瘍細胞。

写真18 (HE×4) 写真19 (HE×10) 脳損傷ののち、腫瘍細胞を頸動注し、6週後の解剖。脳橋腹側の脳軟膜への転移。血管に沿う浸潤。

期が既に4週後であり、壊死その他の変化によりかくされ、不明になつたものと思われる。

lobotomy 誘導法では、転移はよく誘導される。脳血管そのものの破壊により、塞栓、血栓、新生血管の増殖、浮腫などがひき起こされ、腫瘍細胞の血管内抑留と血管外滲出が容易になつたと考えられる。

つぎに、転移形式として、腫瘍細胞が血管内に増殖した後、血管壁を破り発育するか、腫瘍細胞がそのまま血管外へ滲出するのかが問題となる。これらの問題を究明するため、いくつかの実験を試みた。

第11節 実験9 (lobotomy ののち、腫瘍細胞を頸動注する実験で、早期に剖検したものに関する実験)

脳の血管と腫瘍細胞との早期の関係をみるため、lobotomy 誘導法後5日目の剖検例について検索した。5頭に行ない、脳内に転移のみられたもの3頭、脳軟膜に転移のみられたものは5頭のすべてである。

病理学的所見(写真15, 16, 17, 18)。脳実質内転移巣では(写真15, 16)、脳損傷部近くの皮質と髄質の境界付近で、細小血管に沿つて発育する浸潤性腫瘍が認められる。これは、細小血管を取り囲むような姿でみられ、内皮細胞を内に取り込み、外側に向つて発育している。血管内には、血栓や腫瘍細胞の塞栓などは認められない。

脳軟膜転移巣では(写真17, 18)、脳軟膜および血管の周りで発育する浸潤性腫瘍がみられる。一部には、血管内に腫瘍細胞が認められる。血栓や塞栓はみられない。血管内に腫瘍細胞がこの時期迄とどまつているものと考えたい。

転移形式は、腫瘍細胞そのものが血管外へ滲出するのであつて、血管内でいつたん増殖した腫瘍細胞が血管外へ滲出するのではないと考えられる。

第12節 実験10 (lobotomy ののち1週間後に腫瘍細胞浮遊液を頸動注する実験)

脳損傷の修復の程度により、転移誘導率に変化があるかどうか、すなわち、早期の、塞栓、血

栓、出血、浮腫などの影響がとれた時期での誘導率をみた。

lobotomy 誘導法で、細胞浮遊液の頸動注を1週間後に施行した。8頭を実施し、3頭に誘導された。

第13節 実験11 (脳軟膜転移の経過観察に関する実験)

脳軟膜転移を起こしたものが、時間の経過でどのような態度をとるかをみるため、lobotomy 誘導法で、6週後の剖検を試みた。

損傷部以外の脳軟膜への転移巣のみられたものは、6頭中5頭であつた。橋・延髄の腹側には5頭のすべてにみられた。これは脳脊髄液を介しての転移と考えられる。

病理学的所見では(写真19, 20)、脳橋部腹側の脳軟膜に浸潤性の腫瘍増殖がみられる。全体として量は極くわずかであり、脳実質内への浸潤像はみられない。

第IV章 考 按

1. 腫瘍細胞と脳との親和性の問題について

临床上、諸臓器に発生する悪性腫瘍の脳転移発生率を比較してみると(表1参照)、かなりの差がみられる。肺癌の場合、動脈血中への腫瘍細胞の遊出が多く、かつ、中間に毛細血管網による濾過組織がないので、脳転移発生率の高いのは当然と考えられる。同様な理由で、肺転移を合併した他の臓器の腫瘍も、脳転移発生率は高い¹¹⁾¹²⁾。しかし、その他の臓器の腫瘍よりの、脳転移発生率は一定しない。

腫瘍の転移機序を究明するにあつて、まず問題となるのは、腫瘍細胞と転移臓器間の親和性という概念である。すなわち、転移臓器の血管外へ到達した腫瘍細胞が、増殖し易いか、難かしかということである。

朝比奈⁹⁾は、腹水肝癌の種々の系を脳内に直接移植し、発育に差のあることから、臓器親和性の存在を証明した。

著者の実験で、脳内移植により、V×2 腫瘍はよく発育する。すなわち、腫瘍と脳との間の親和性は大変密である。しかし、病理学的にみると、腫

瘍細胞は、脳軟膜と血管周囲に浸潤性に増殖しており、それ以外の脳組織には、浸潤性発育をしない。したがって、腫瘍細胞と脳の血管や脳軟膜との間の親和性は密であるが、腫瘍細胞と神経膠との間の親和性は密でないと言える。

2. 腫瘍細胞の血管外遊出について

転移形成には、転移臓器の末梢血管に到達した腫瘍細胞が、なんらかの機序によつて、血管外へ進出していく様態が問題となる。

血管外進出には3つの型が考えられる。1) 血管内に腫瘍細胞が塞栓し、増殖した後に血管外進出する。2) 血栓中に腫瘍細胞が増殖した後に進出する。3) 腫瘍細胞が直接血管外に移動する。

鈴木ら¹⁵⁾は、臓器—腫瘍細胞—血液の間の親和性の深い系の腹水肝癌は、1)および2)が多いと述べている。中村ら¹³⁾のある系の腹水肝癌の実験では、腫瘍細胞の頸動注で、脳の血管内に腫瘍細胞は塞栓性発育や血栓内発育は起こさず、直接血管外に遊走し、脳転移を形成する。著者の実験でも、同様に、V×2腫瘍細胞は、血管外へ直接進出したのち増殖する。

血管外遊出について、次に問題になるのは、血管構造の因子である。

腫瘍細胞は、脳の血管の中を非常に速く通過してしまう。中村ら¹⁴⁾の実験によれば、腫瘍細胞は脳の血管を即時通過する。一方、腫瘍細胞が脳の血管外へ遊出するには、血管内に12時間以上留まる必要があるという¹³⁾。

著者の成績からすると、血管外遊出の機序は、腫瘍細胞の血管内抑留時間の延長と同時に、血管構造の変化にあると考えられる。著者の行なつた脳損傷、空気塞栓、死細胞塞栓による転移誘導実験がそれを示している。腹水肝癌の実験で、肉芽組織内誘導¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾²¹⁾、皮質の電気焼灼による誘導¹⁹⁾、死細胞塞栓による誘導¹⁸⁾、microtraumaによる誘導²⁰⁾、などで脳転移が作成されることは、既に先人が示している。

脳血管構造の障害・修復の程度が、転移誘導にどのような影響を与えるかを検討するため、著者は、脳損傷後1週間を経過し、修復過程にある状

態で、腫瘍細胞の浮遊液の頸動注を行なつたが、誘導率は8頭中3頭であつた。これは、脳損傷直後、頸動注を行なつた12頭のすべてに転移が誘導された成績と比較すると明らかに低率である。中村ら¹³⁾は復水肝癌を用い、脳内に異物を封入した後、封入後10日以内に腫瘍細胞を頸動注して、転移誘導率を測定して、50%の値を出している。異物封入後20日目に頸動注された腫瘍細胞の脳転移誘導率は12%である。

これらの実験成績は、脳の血管構造の変化の著しい時期ほど、脳転移誘導率が高いことを示している。

種々の転移誘導実験からみて、血管構造の変化が腫瘍細胞の血管外遊出の重要な因子であると考えられる。

腫瘍細胞の血管外遊出の機序に関しては、生化学的アプローチとして、凝固線溶系に関する研究²²⁾、癌細胞遊走因子の研究²³⁾、免疫学的研究²⁴⁾など多くの研究があるが、未だ真相は不明である。その解明は今後の研究にまたねばならない。

3. 転移性びまん性脳軟膜腫症について

悪性腫瘍の頭蓋内への転移および侵入については、次のものが考えられている。

- 1) 血行性に脳実質内に結節性転移巣を形成するもの。
- 2) 鼻咽腔の癌で、頭蓋内へ直接浸潤性に侵入するもの。
- 3) 脳軟膜にびまん性転移を形成する、いわゆる diffuse metastatic leptomeningeal carcinomatosis (以下 DMLC と呼ぶ)。

V×2の脳転移誘導では、血行性転移でも、DMLCを形成し易い傾向がある。直接脳内に腫瘍を封入しても、脳軟膜への浸潤性発育傾向が強い。血行性に転移した脳軟膜の腫瘍は、脳脊髄液を介し、他の部位の脳軟膜へ転移する。髄液を介する転移の好発部位は、主に、脳橋背部である。髄液の流れは、radio isotope cisternography でみると、脚間槽から橋延髄槽で停滞する。髄液の停滞部位は、当然くも膜下腔内転移の好発部位となると考えてよい。高橋²⁷⁾の報告(表3)にみられる

表3 Cardinal Neurologic Signs of DMLC (87 of 93 cases) (Takahashi²⁷⁷)

Meningeal irritation	64
Cranial nerve signs	64
I	3
II	32
III	6
V	1
VI	9
VII	14
VIII	29
IX-XII	15
diplopia	5
Mental, consciousness disorders	56
Papilledema	26
Hyporeflexia of extremities	25
Convulsive seizures	22
Sensori-motor signs of extremities	20
Urinary incontinence	18

ように、DMLCの臨床症状には、橋延髄部の刺激症状とくに下位脳神経症状が頻繁に認められる。

DMLCの臨床に関しては、Eberth²⁶⁾の発表以来、多くの報告や総説がある^{26)~29)}。それらの中で、特異な点がいくつか指摘されている。

1) 比較的発生がまれなこと。2) 胃癌との関係が深いこと。3) 腺癌が多いこと。4) 転移経過に問題のあること。5) 診断および治療に特殊性のあること。

発生頻度をみると、沖中ら³⁰⁾は、肺癌の脳転移例210例中4例(1.9%)、Meyer³¹⁾は脳転移例216例中6例(2.8%)、と比較的DMLCの発生率は低い。神保ら³²⁾は78例中19例(24%)の高い発生率を発表している。

胃癌との関係は深く、全胃癌患者の0.07~1.8%である¹¹⁾²⁸⁾²⁹⁾。また、DMLCの中で、胃癌の占める割合は、34~67%である²⁷⁾³²⁾。所³¹⁾は胃癌からの脳転移例は、すべてDMLCであつたと発表している。

腺癌との関係も深い。Little²⁶⁾は、DMLCの29例のうち22例が腺癌であつたと報告している。高橋ら²⁷⁾は、DMLCを起こした胃癌の82%、および肺癌の97%が腺癌であつたと述べている。

V×2腫瘍、ある種の腹水肝癌、臨床的には胃癌、腺癌にDMLCが多いという事実は、これらの腫瘍細胞と脳軟膜との間の親和性が特に深いことを示している。このことに関連して、mucinと

の関係についてのHerman²⁸⁾の研究がみられるが、未解決のままである。

転移経路は、現在なお問題となつており、定説はない。Rehn³⁵⁾は、血行性と血管周囲のリンパ路を介するものの両方を考えたが、Knierim³⁶⁾は、仙骨神経に沿つたくも膜下腔への経路を考えている。所³³⁾³⁴⁾は、全例胃癌であつたことから、局所リンパ節—腹膜—後腹膜—脊椎周囲リンパ節—脊髄硬膜下—脳膜の経路を提唱している。これら、血行性転移と異なる経路を支持する者も多いが、沖中³⁰⁾らは血行性経路も無視できず、転移路決定には充分検討を要すると指摘している。

実験上、血行性にDMLCを誘発できることは、著者の実験や鈴木ら¹⁵⁾の腹水肝癌の実験で明白である。脊髄の軟膜への転移より、脳軟膜への転移例の多い臨床的統計³⁷⁾からみても、血行性転移がDMLCの主役であると考えたい。

第V章 結 論

1) 無処置のウサギの頸動脈に、V×2腫瘍細胞を注入しても、脳転移は形成されない。血液とV×2腫瘍細胞の間の親和性が薄いために転移が形成されないと考えられる。

2) V×2腫瘍細胞を直接脳内に移植すれば、脳内、脳室内、および脳軟膜によく発育する。このことから、V×2腫瘍細胞と脳との間の親和性は密であると考えられる。

組織学的にみると、V×2腫瘍は、脳の血管や脳軟膜に浸潤性発育をする。腫瘍細胞が脳実質内に浸潤性発育をすることはない。

3) V×2腫瘍の脳転移の誘導は、空気塞栓、死細胞塞栓、および脳損傷で可能である。内皮細胞の炎症では誘導されない。

4) V×2腫瘍細胞頸動注による脳転移の誘導実験からみた脳転移の形式は、脳の血管構造の変化を直接の原因として、腫瘍細胞が血管外へ遊出して増殖するものである。

5) V×2腫瘍では、脳内転移よりも脳軟膜への転移がやや多く、後者はやがて、脳脊髄液を介して橋部脳膜へ転移を形成する。

稿を終わるにあたり、坪井重雄教授に感謝致します。
また、本研究の病理学的検索に関し、ご指導ご教示を賜
わつた本学第一病理学教室今井三喜教授、武石 詢教授
に深謝いたします。

本研究の要旨は第35回日本脳神経外科学会において
発表した。

文 献

- 1) Engell, C.H.: Ann Surg 149 457~461 (1959)
- 2) 佐藤春郎: 実験腫瘍学 (東京朝倉書店 (昭41)
102~114頁)
- 3) Aronson, S.M. et al.: Cancer 17 558~563 (1964)
- 4) 森 亘・他: 癌の臨床 9 351~374 (1963)
- 5) Abrams, H.L. et al.: Cancer 3 74~85 (1950)
- 6) Warren and Meissner: Pathology p 408 Anderson
(1965)
- 7) Ask-Upmark, E.: Acta Medica Scandinavica 154
1~9 (1965)
- 8) 石森彰次: 脳と神経 19 757~764 (1967)
- 9) 朝比奈章悟: 福島医学雑誌 17 65~87 (1967)
- 10) Rous, P. and J.W. Beard: J Experim Medicine 62
523~549 (1935)
- 11) 豊倉康夫: 内科 51015~1021 (1960)
- 12) Walther, H.E.: Krebsmetastasen. Berlin (1948)
- 13) 中村久也・他: 医学のあゆみ 56 481~483
(1966)
- 14) 中村久也・他: 日臨 24 615~620 (1966)
- 15) 鈴木麿郎・佐藤春郎: 医学のあゆみ 56 227~
230 (1966)
- 16) 佐藤春郎: 日病会誌 56 9~36 (1967)
- 17) Nakamura, K.: Cancer Inst. Monograph. 16
149~206 (1964)
- 18) 遠藤正俊・他: 第33回癌学会抄録集79頁 (1974)
- 19) 北村英武・他: 第31回癌学会抄録集 293頁
(1972)
- 20) Zweifach, B.W.: Functional behavior of the
microcirculaion, Springfield (1961)
- 21) Fisher, B. and E.R. Fisher: Cancer Res 23
1651~1657 (1963)
- 22) Fisher, E.R. and B. Fisher: Cancer Res 22
478~483 (1962)
- 23) 林 秀男・他: 癌の臨床 21 746~753 (1975)
- 24) 野本亀久雄・他: 癌の臨床 21 759~763(1975)
- 25) Eberth, C.J.: Virchows Arch 49 51~62 (1870)
- 26) Little, J.R. et al: Arch Neurol 30 138~143 (1974)
- 27) 高橋 昭・他: 最新医学 25 2212~2222 (1965)
- 28) Herman, D.L. and C.B. Courville: Bull Los
Angeles Neurol Soc 30 107~117 (1965)
- 29) 佐渡島省三: 癌の臨床 19 1103~1109 (1973)
- 30) 冲中重雄・他: 内科 7 131~154 (1961)
- 31) Meyer, P.C. and T.G. Reah: Brit J Cancer 7
438~448 (1953)
- 32) 神保 実・他: 神経研究の進歩 15 977~987
(1971)
- 33) 所 安夫: 脳腫瘍 医学書院 521頁 (1959)
- 34) 所 安夫: 日臨 20 2067~2071 (1962)
- 35) Rehn, E.: Virchows Arch Path Anat 186 307
(1906)
- 36) Knierm, G.: Beitr Path Anat 44 409~429 (1908)
- 37) 石島 裕・他: 脳と神経 25 63~68 (1973)
- 38) 村田吉郎・他: 癌の臨床 21 415~420 (1975)