

氏名	北 <small>きた</small> 暁 <small>あきら</small>
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第89号
学位授与の日付	昭和38年6月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	実験的骨髄内移植腫瘍における転移に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 近藤鋭矢 教授 荒木千里 教授 木村忠司

### 論文内容の要旨

悪性骨腫瘍の経過ならびに予後を決定する最大の因子は転移であり、なかんずく肺転移は死にいたる最大の原因となっていることは一般によく知られているところである。古くより本症に対する治療の目的は原発巣の除去による肺転移の防止という点におかれてきた。それにもかかわらず完全に肺転移を防止することは不可能に近く早期切断者においても80~90%の転移死亡者を見るのが常である。早期切断が最善の治療であるという根拠はきわめて薄弱なものであり、手術がかえって死期を早めたのではないかというような事例に遭遇することも少くない。

本実験では、ラットの骨髄内移植腫瘍における転移について病理組織学的検索を行ない。また外科的手段および制癌剤を用いて、主として肺転移の成立機構ならびに転移を促進あるいは抑制する因子について検討を行なった。

用いた腫瘍は Walker's carcinosarcoma 256 である。この腫瘍細胞浮遊液または組織片をラットの脛骨髄内に移植した。腫瘍移植後、次の5群に分けて実験観察を行なった。

- 1) 移植後無処置のまま死亡するまで観察したもの。
- 2) 移植後、経時的に屠殺したもの。
- 3) 移植後、原発腫瘍に対し穿刺を試みたもの。
- 4) 移植後、経時的に腫瘍の存在する下肢を切断したもの。
- 5) 移植後24時間および7日目より5日目、制癌剤を投与したもの。

腫瘍死を遂げた98頭のうち、転移が認められたのは、82頭(83.7%)である。転移は主として肺66頭(67.3%)、リンパ腺47頭(47.8%)に限られ、その他の臓器では腎臓に3頭(3.1%)に認められたのみである。腫瘍の投与方法による肺転移率の差は細胞浮遊液と組織片との間にはほとんど認められなかった。教室の葛岡は脛骨髄内に移植された腫瘍細胞の60%が移植直後に大腿静脈に現われるのを認めたが、これらの腫瘍細胞は肺血管に腫瘍栓塞を形成する。その大半は栓塞部において3日間のうちに変性消失す

るが、少数の生残った細胞は5日目前後より血管外に出て肺組織に定着し増殖し始め、7日目には全動物の三分の一に、10日目には三分の二に肺腫瘍結節が認められる。肺転移巣の組織所見は主に基本細胞よりなる癌腫様組織を示したが、一部には種々の異形細胞よりなる肉腫様組織も見られた。転移巣の数は移植腫瘍細胞数と直接比例し、又原発巣の成長期間に比例した。1000万移植群では肺に広範囲にわたる転移巣の発生を認めたが、30万移植群では肺転移率は減少し、転移巣の数は減少した。移植後8日目に原発巣に対して穿刺を試みた動物の肺転移率はわずかに増加し、70%を示した。実験4では興味ある結果を得た。すなわち移植直後患肢切断群では100%の肺転移率を示し、転移巣は全肺野に広範囲に発生した。一方移植後3日目、5日目切断群では肺転移率は40ないし50%に減少し、転移巣の数の減少とその大きさの増大が見られた。しかし10日目切断群では再び肺転移率の上昇をみた。

以上の結果を考察するに、移植直後に切断を行なうと、手術侵襲等により生じた全身の変調が肺における栓塞腫瘍細胞の発育を一層容易ならしめ、その結果肺に範囲な転移形成をもたらすが、3日目、5日目の末だ肺内の腫瘍増殖の少ない時期では原発巣の除去は二次的肺転移を防止せしめ、その後の転移成立過程 変化を及ぼしたためと考えられる。10日目の切断では、この時期になると肺転移はすでに確立されており、原発巣が転移巣の成長に及ぼしていると考えられる抑制作用の除去により、肺病巣はかえって活動性を得て、肺転移は促進されたものと思われる。制癌剤の肺転移に対する抑制効果は20ないし40%に認められた。特にテスパミンおよびナイトロミンの有効量を移植後24時間より投与した時は最も優秀な効果を示した。

結論として、いかなる手段を用いるにせよ、肺転移を抑制しうる時期は肺における転移腫瘍増殖の少ない時間のみであり、切断のごとき外科的療法もこの時期に行なわれてその効果を認めることが出来たが、腫瘍移植初期における活動期、あるいは転移形成後の晩期においては、切断はかえって肺転移を促進せしめる結果を得た。

## 論文審査の結果の要旨

白鼠の脛骨骨髓内に Walker carcinosarcoma を移植し、その転移形成の状態とくに血行性肺転移の成立ならびに状態について追究し、さらに転移を促進または抑制する因子について検討を行なった。

転移はおもに肺、ついで淋巴節に、また少数は腎に認められたが、そのたの臓器には認められなかった。

骨髓内に移植された腫瘍細胞が肺栓塞を起こすと、その大部分が栓塞部で変性壊死におちいり消失する。生き残った少数の細胞が血管外にでて肺組織に定着し増殖をはじめると。

原発巣に穿刺による機械的刺激を与えると全身の変調を起われ、移植部位の腫瘍は急激に増大し、生存日数の短縮、軽度の肺転移率の上昇をきたす。

患肢の切断による肺転移抑制効果の認められるのは肺内腫瘍増殖の低い時期に限られ、移植直後および晩期切断はかえって肺転移を促進させる。

制癌剤として、ナイトロミン、テスパミン、トヨマイシン、マイトマイシンCをもちたいが、いずれもある程度肺転移を抑制し得た。

以上の結果より、いかなる方法をもちいるにせよ、肺内における転移腫瘍増殖の低い時期のみが肺転移を抑制し得る時期と考えられる。

このように本研究は学術的に有益なものであり医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。