

【昭和18年1月21日受付】

胃癌例に見られる閉塞性血栓肺動脈内膜炎に就て

千葉醫科大學病理學教室

加

藤

讓

Katô-Jô

〔内 容 抄 録〕

吾々は數例の惡性腫瘍剖検例に於て、小肺動脈に流れて來た腫瘍細胞を取圍むフィブリノイド血栓の器質化により、Wiese の云ふ閉塞性血栓肺動脈内膜と酷似せる血管病變の惹起せらるゝを見た。文献に就て見るも斯る血管病變は屢々癌腫例に於て報告せられて居る。こゝに於て吾々は斯る病變の成因に對する癌腫の意義を明かにせんとし、更に50例の胃癌例肺臓を系統的に精査した。其の結果、小肺動脈流域に22例に於てはフィブリノイド血栓を

6例に於てはフィブリン血栓を、又此の中の8例に於ては血栓中に癌細胞を、10例に於ては血栓の器質化の像を認めた。而して血栓は癌細胞に關係して形成せらるゝものゝ如く、又之の器質化により閉塞性血管病變の惹起せらるゝを見た。吾々は斯る病變が動物實驗に於けるアレルギー性血管病變と極めて酷似せる點より、之を体異性物質としての癌組織又は其の分解産物に對する一種のアレルギー性反應に基づく病變と解釋するものである。

目 次

- I. 緒言及び文献
- II. 検査成績
- III. 綜括並びに考按

- IV. 結 論
- V. 附 圖 說 明
- VI. 文 献

I. 緒 言 及 び 文 献

腫瘍組織が生体に對して抗元性を有するや否やは、確乎たる抗体の證明なき今日に於ては未解決の問題であると云はざるを得ない。併し動物實驗に於て腫瘍に對する免疫現象、就中移植免疫の問題は次第に解明せられ、特に J. Klink (1937) は腫瘍の皮下移植により、之と同種の腫瘍に對する特異性を持った免疫の惹起せられる事を認め、又、A. Symeonidis (1939) は移植局所の組織學的檢索により、免疫動物に於ては増強せる早期組織球性反應淋巴球集積、鋭い厚い被包血行斷絶等により、移植腫瘍組織の離斷壊滅せらるゝを見、此の所見は異生物(細菌)又は異物(蛋白)に對する免疫現象と全く一致するものであると述べて居る。斯の如く腫瘍組織に對する免疫現象の存する以上、又腫瘍組織に對する組織アレルギーの惹起せられ得る可能性は十分に考へられる所である。然るに腫瘍に對する組織アレルギーの表現と見るべき組織學的變化は、今日迄殆ど認められて居ない。

偶々我々は教室に於ける數例の惡性腫瘍剖検例に於て、其の肺臓に次の如き血管病變を認めた。即ち肺動脈に流れて來た腫瘍細胞を取圍んで先づフィブリノイド物質の沈着が起る。此の沈着と同時に腫瘍細胞は速かに崩壊消滅し、フィブリノイド物質は更に結締組織性器質化されこゝに閉塞性血栓肺動脈内膜炎の像を呈するに至る。

閉塞性血栓肺動脈内膜炎に就ては F. Wiese (1936) が原發性肺動脈疾患の特異なる一新型として初めて報告して以來、J. Hoenig (1937), M. Staenommer (1937) 等により同様の症例が追加せられて居る。而して本病變の根本をなすものは血管内皮細胞の増殖、フィブリノイド血栓形成並びに其の器質化であつて、Wiese 等は特に之のフィブリノイド沈着を重視し、其の出現を生体の感作に關係あるものと考えたが、何により感作が惹起せられるかは全く不明であると述べて居る。こゝに Wiese の報告 4 例中の 2 例に於て、夫々胃癌及び乳癌の記載あることは特に吾々の注意を惹く所であるが、氏自身は血管病變の成因に對する癌腫の意義に就ては何等の考察も爲して居ない。

文獻に就て見るに記載は夫々多少異なるが、斯る肺動脈病變が小肺動脈に流れて來た癌細胞に關係して惹起せられし如き例は屢々報告せられて居る。即ち M. B. Schmidt (1897), W. Ceelen (1920), G. Kruttsch (1920), 鶴岡 (1939) 等は小肺動脈に流れて來た癌細胞を包圍する血栓形成により血管の閉塞性病變を惹起し、之による肺循環障礙の爲右心の肥大擴張を起せし例を報告して居る。特に Ceelen は癌腫性血栓肺動脈内膜炎の 1 例として本病變を報告し、之を以て人体の癌細胞を無害にし壊滅せしめる能力を示す好例であると述べて居る。又 Meyenburg (1919), 伊藤 (1939) 等は血管周圍淋巴腔に癌細胞を持った閉塞性肺動脈内膜炎例を報告して居るが、伊藤の例に於ては血管内にも癌細胞が認められて居る。R. Winter (1931) は癌細胞栓塞により惹起せられた癌腫性壁部血栓心内膜炎及び癌腫性血栓肺動脈内膜炎の合併せる例を報告し、此の血栓形成は附着せる癌細胞の出す蛋白融解酵素による内皮細胞の融解に基くものであると述べて居る。最近 W. Eger (1940) は癌腫例に見られる疣贅性心内膜炎の發生を、体異性物質としての癌組織又はその分解産物により惹起せられる身体の反應性の變異に基くものと解釋して居るが之に就ては更に後述する。

次に血行と共に肺臓に流れて來た癌細胞の運命

に就ては、M. B. Schmidt (1903), M. Schiedat (1909), H. T. Deelmann (1918), A. Stern (1923), W. Ceelen (1931), G. F. W. Kost (1936), 河内野 (1936), M. Schlägle (1940) 等の極めて廣汎に渡る研究あり。癌腫例肺臓檢索の結果何れも極めて多數例(検査例數の 50% 内外)に於て主として小肺動脈内に癌細胞を認めて居るが、此の癌細胞が発育して血管壁を貫き血管周圍、淋巴腔に出て轉移結節を形成せるものは少く、癌細胞の多くは之を包圍する血栓の器質化により壊滅せしめられ、或は發育の抑制されるものである事が述べられて居る。特に Kost は肺臓に於ける癌細胞の壊滅又は發育抑制が癌細胞を包圍する血栓の器質化のみに基くものであるか、或は物理化學的の因子(肺臓血液の生理的蒸發に基く表面張力、水素イオン濃度、粘性等の變化、肺臓の不斷の運動等)、血清の細胞融解作用、臓器の細胞融解作用(細網内皮系又は酵素的作用)等も癌細胞の壊滅に與るものであるか等の問題に言及して居る。又河内野は多數例に於て肺動脈血栓を認めると同時に、屢々肺胞内或は間質結締組織内に組織球性の細胞に喰はれた癌細胞を認め、斯る組織球性の細胞反應も癌細胞の發育抑制に與るものであらうと述べて居る。

以上諸文献に述べられて居る所を概観するに、癌腫例に於て肺動脈に癌細胞の流れて來ることは非常に多く、又多數例に於て小肺動脈に癌細胞を包圍する血栓形成を認める。而して此の血栓による包被が癌細胞の壊滅に與るものであることは一般に認められて居る所である。又一方に於て、斯る血栓形成に基いて小肺動脈の閉塞病變の惹起せられし如き例が屢々報告せられて居るのである。此等は要するに癌細胞に關聯して小肺動脈領域に血栓形成が起り、此が後に器質化して所謂 Wiese の閉塞性血栓肺動脈内膜炎に酷似する病變を呈せるものと想像される。吾々も亦教室に於ける數例の悪性腫瘍剖検例に於て斯る閉塞性病變を見たのである。併し乍ら、癌腫例に於ける斯る病變の生成並びにその病理學的意義に就ては未だ唯一人も明快なる解答を與へるものが無く、又 Wiese にしても唯漠然とその發生に生体の感作が重要な意義を有することを説いたのみで、氏の報告例の半數が癌腫例であつたにも拘らず、癌腫との關係には一言も觸れて居ない。吾々は此の點に鑑み、更に 50 例の胃癌例の肺臓を系統的に精査し以て閉塞性血栓肺動脈内膜炎の成因に對する癌腫の意義を明かにせんと企てたのである。

II. 檢 査 成 績

吾々は 26 才乃至 76 才の胃癌 50 例（内男性 38 例、女性 12 例）の肺臓を系統的に、特にその血管病變に重きを置き、各肺葉に就て精査した。染色としてはヘマトキシリン、エオジン重染色、弾性纖維染色、纖維素染色等を各例に就て行ひ更に場合に應じて各種染色を行った。

検査成績の概要は後に第 1 表に示すこととし、最初に典型的な肺動脈病變を示せる 2 剖検例に就て略述する。

第 1 例 26 歳の男。死亡の 3 月前より兩側肩胛關節、股關節、左臀部の疼痛、胸骨上部、右肋骨弓部の疼痛腫脹等相次いで現はれ、淋巴腺（頸部、腋窩部、腹膜、鼠蹊部淋巴腺）腫脹し、腹膜炎を起し、血液所見として白血球增多 (15,800)、骨髓細胞、骨髓芽細胞の出現及貧血 (408 万 → 252 万)、アニソチトーゼ、ボイキロチトーゼ等を認め、多發性骨髓腫の診斷の下に死亡せる例であるが、剖検により胃癌及び其の諸臓器、淋巴腺並びに骨に於ける轉移を認めた。即ち胃に於ては小彎中央に淺い潰瘍を認め、其の潰瘍底及び縁の肥厚し灰白色を呈せるを見たが、組織學的には合胞様の細胞が集つて蜂窩狀の構造を示し、所々内腔を取圍んで典型的ではないが腺癌の像を呈せるものであつた。轉移は左肺、肝臓、脾臓、左腎、兩側副腎、膽嚢、胸骨、肋骨、胸椎等に多數の轉移結節を認むる外、胃周囲、腹膜

後、腸間膜、肺門、側氣管、縱隔質淋巴腺等の廣泛なる淋巴腺轉移をも認めた。右肺には肉眼的に轉移見られざるも、左肺には灰白色粟粒大の轉移結節が多數散在し、所々群集して居り、特に下葉下部に於て多くの轉移結節が密集して居るのを認めた。此の轉移結節は顯微鏡的に見ると中心の大部分は多く壊死に陥つて居り、周邊部には胃に見たと同様の合胞様の細胞が見られる。斯る轉移結節は小肺動脈周囲淋巴腔に密集し、特に血管の縦に切れた所では之に測つて轉移結節が列を爲して並んで居るのが見られた。右肺には顯微鏡的にも血管周囲淋巴腔に於ける轉移形成の像は見られなかつた。然るに小肺動脈内には左右兩肺に於て、細胞の嵌入せるものが極めて多數に見られた。此の癌細胞はフィブリノイド血栓に包圍せられ多くは變性崩壞の像を示し、よく發育せるものは稀である。即ち上記の如く血管周囲淋

巴腔に於ては癌細胞がよく發育して居るのであるが、血管内に於けるものは之を包圍するフィブリノイド物質の作用により多くは變性、崩壊に陥って居る。尙血栓の中に癌細胞の見られぬものもかなり存在する。次に小肺動脈には著明な結締織性内膜肥厚の像が見られ、著しいものではこの爲血管腔が全く閉塞せしめられて居る。又上述せる癌細胞を包圍するフィブリノイド血栓の附着部より次第に結締織細胞が入込んで、終には血栓全体を結締織により置換へてしまふ器質化機轉のあらゆる移行像が見られる。斯る移行像の見られる點より上記の結締織性内膜肥厚は血栓の器質化により惹起せられた病變であることがよく理解せられた。併し全く器質化せるものに於ては癌細胞は認められない。而して斯る癌細胞を包圍するフィブリノイド血栓形成並びに其の器質化に基く閉塞性病變の見られる部位は、直徑 0.5 mm 内外の最小又は小肺動脈流域であるが、之は肺臓の一部に限局的に見られる病變ではなく、左右兩肺各肺葉の最小又は小肺動脈流域全般に及んで居る病變である。全体として全く器質化せるものが多く見られ、新しいフィブリノイド血栓は比較的少い。後者は左肺よりも右肺に多く見られた。直徑 1 mm 以上の肺動脈枝には何等の病變も認められない。血栓の全く器質化せるものは細胞に乏しい結締織より成り一見肺動脈硬化症と類似する。併し彈性纖維染色を行へば彈性纖維形成は極めて少く、極く細いものが僅かに認められるに過ぎず、この點で彈性纖維形成の著明な肺動脈硬化症とは明かに區別せられる。再疎通せる管腔内に癌細胞を取圍む血栓の見られるものもあった。心臓は重量 200 g (体重 42 kg)、屍手拳大で著明な右心室の肥大擴張は認められない。他臓器に於ても組織學的に屢々血管内及淋巴腔内に癌細胞を認め、廣汎なる Carcinose の像が見られたが、肺臓に見られた様な血栓形成は全く認められなかった。

第2例 28歳の男。小兒時より輕度の胃病あり。

以上2例の肺臓所見を總括的に見るに、第1例に於ては肉眼的に左肺に粟粒大の轉移結節を認め、顯微鏡的には此の轉移形成は血管周圍淋巴腔に於ける癌細胞の發育によるものであることを知った。第2例に於ては肉眼的には轉移見られざるも、顯微鏡的には同様血管周圍淋巴腔に於ける轉移形成を見た。然るに血管内には何れも顯微鏡的に癌細胞が多く認められたが、

り。死亡の約10日前より腹部膨滿し、3日前には右胸後下部打診音濁音を呈し、呼吸音弱穿刺により漿液性透明の液150 ccを採取し、右側滲出性肋膜炎及び腸捻轉の診斷を受く。死亡當日譫妄狀態に陥り、急激に呼吸困難現れ死亡す。剖檢により胃癌及び其の胃周圍並に後腹膜淋巴腺轉位、兩側滲出性肋膜炎(血性液、左側250 cc、右側350 cc)、肺氣腫、肺水腫右下葉の部分的不全擴張症、兩側心室の擴張、皮膚の點狀出血、肋膜下、心外膜下、心内膜下、腹膜下及び十二指腸粘膜炎下出血等を認め、組織學的には肺臓、副腎等にも癌腫轉移を認めた。胃癌は腺癌の所見を呈す。肺臓には肉眼的には轉移見られざるも顯微鏡的には血管周圍淋巴腔に屢々癌細胞の發育せるを見た。本例に於ても兩側各肺葉の殆ど總ての最小及び小肺動脈に、前例と同様の癌細胞を包圍するフィブリノイド血栓形成並にその器質化に基く閉塞性血管病變を認めた。而して前例に比し特に新しいフィブリノイド沈着の像を多く見ることが出来た。即ち流れて來た癌細胞を取圍む如くフィブリノイド沈着が起り始めて居る像、又フィブリノイド物質が血管壁に附着して之を被ひ癌細胞の血管壁への侵入を防禦して居る如き像、又癌細胞がフィブリノイド物質に包圍せられて崩壊しつつある像等をよく見ることが出来た。斯くフィブリノイド物質は積極的には癌細胞を包圍して之を破壊消化し、又消極的には血管壁を被ひ癌細胞の血管壁への侵入を防禦する働きを持って居るものと加く思はれる。血栓附着部に於ては内皮細胞は缺如する。而して前例同様血栓附着部より結締織細胞が次第に入込み、終には血栓全体を結締織により置換へてしまふあらゆる移行像が認められる。全く器質化せるものに於ても彈性纖維形成は極めて少い。心臓は重量254 g (体重38 kg)で兩心室の擴張を認める。此の右心擴張は明かに小肺動脈の閉塞性病變に基く肺循環障害の爲に起つたものと考えられる。

之は常にフィブリノイド物質に包圍せられて變性崩壊して行くのが普通である。斯る所見から見れば、フィブリノイド沈着は癌細胞に對し恰も防禦的の意味に於て癌細胞を壊滅せしめんとして起った反應であるやうに思はれる。此のフィブリノイド血栓は附着部より次第に結締組織細胞が入込んで器質化されるが、この時彈性纖維形成は極めて少い、この點で全く器質化せるものも彈性纖維形成の著明な肺動脈硬化症とは明かに區別せられる。斯る血栓形成はその像は直徑 0.5 mm 内外の最小又は小肺動脈の至る所に見られ、此處に閉塞血管病變を惹起して居る。斯る血管病變は限局的に見られるものではなく、兩側各肺葉全般に及び其の小肺動脈の殆ど總てを犯して居る。而して 2 例共に新しいフィブリノイド血栓より全く器質化せるものに至るあらゆる移行像が見られた。

以下検査例各例に就ての精細な記載は省略し、其の検査成績の概要を第 1 表に示す。本表に於て検査例は年齢順に記載した。

第 1 表

例	解剖番號	フィブリノイド血		フィブリノイド血栓	血栓の器質化	年齢	性	發病より経過	胃癌の種類	肺臓病變
		癌細胞(+)	癌細胞(-)							
1	S. 30-37	++	+		++	26	♂	4 月	腺癌	鬱血
2	D. 39-34	+	++		++	28	♂		腺癌	不完擴張症
3	S. 78-34		++			34	♀	8 月	膠様癌	鬱血水腫
4	S. 60-41	+			+	34	♀	2 月	膠様癌	
5	S. 40-34			+		34	♂	5 月	膠様癌	氣管支肺炎
6	S. 39-35		+		+	35	♂	7 月	膠様癌	
7	S. 83-41					35	♂	9 月	單純癌(粘液變性)	鬱血
8	D. 54-32	+	++		+	36	♂	9 月	腺癌(粘液變性)	肺氣腫及不完擴張
9	D. 33-35		+			36	♂	1 年	腺癌(粘液變性)	肺氣腫及不完擴張
10	D. 47-34					38	♂	5 月	腺癌	
11	D. 7-41		+			39	♀	5 月	腺癌(粘液變性)	
12	D. 47-35			+		39	♂	1 年 8 月	粘液腺癌	
13	D. 4-38	+	+		+	41	♀		腺癌	竇狀肺炎
14	S. 11-35			++		41	♀	3 月	腺癌	水腫
15	D. 66-34					41	♂	3 年	單純癌(粘液變性)	
16	D. 36-39		+			42	♀	3 月	腺癌(粘液變性)	竇狀肺炎
17	S. 99-36		+		+	42	♂	8 月	腺癌	竇狀肺炎
18	S. 98-36		+			45	♂	5 月	腺癌(粘液變性)	
19	D. 56-34					45	♂	4 月	腺癌	竇狀肺炎
20	D. 89-32		+			46	♂	1 年 2 月	腺癌	纖維素性肺炎
21	D. 52-32					46	♂	2 年	腺癌	竇狀肺炎
22	D. 31-34		+			47	♂	2 月		氣管枝肺炎
23	S. 38-34	+				48	♂	2 月	腺癌	

24	D. 27-37				48	♀	2年	單	純	癌	鬱	血
25	S. 68-36	+		+	50	♂	23年	單	純	癌	陳舊結核	竈
26	D. 10-41				50	♂	2月	腺		癌	肺氣腫	
27	D. 46-37				51	♂	6月	腺		癌	氣管枝肺炎	
28	S. 64-38				52	♀	9月				竈狀肺炎	
29	D. 2-35	+		+	53	♂	2月	腺癌(粘液變性)		癌	氣管枝肺炎	
30	S. 36-36				53	♂		腺		癌	鬱	血
31	D. 57-32		+		54	♂	7月				竈狀肺炎	
32	D. 76-33			++	54	♀	2月	膠	様	癌	水腫及肺氣腫	
33	S. 78-41		+		55	♂	4年	腺		癌	鬱	血
34	S. 105-36		+		55	♂						
35	D. 29-38				55	♂		腺		癌	不完擴張症	
36	S. 46-34				56	♂					化膿性氣管枝炎	
37	D. 68-34			+	57	♂	2月	膠	様	癌	氣管支肺炎	
38	S. 33-35				57	♂	10年	腺		癌	肺氣腫	
39	D. 9-35				58	♂	7月				不全擴張症	
40	S. 74-35				58	♂	3年	腺癌(粘液變性)				
41	S. 45-35		+	+	60	♂	6月	腺		癌		
42	S. 105-37				62	♂	3年	腺		癌	竈狀肺炎	
43	D. 31-35				64	♂	10年	腺		癌	化膿性氣管枝炎	
44	S. 122-36		+		68	♂	3月	腺癌(粘液變性)				
45	D. 53-34			+	68	♂	11月				肺氣腫	
46	S. 12-40				68	♂	3年	腺		癌	肺氣腫	
47	S. 59-39				71	♀	10月	腺		癌	氣管枝炎肺氣腫	
48	S. 77-39				71	♂	2月	腺		癌	氣管枝肺炎	
49	S. 90-36				72	♂	9月	腺		癌	クルツブ性肺炎	
50	S. 102-37				76	♂		單	純	癌	竈狀肺炎	

表により明かなる如く、検査例 50 例中の 28 の多数例に於て小肺動脈に血栓形成を認めた。血栓形成率(血栓形成例數/検査例數)と年齢(性別)との關係に就て見るに、21-30 才に於ては血栓形成率 $\frac{2}{3}$ (中男 $\frac{2}{2}$, 女 $\frac{0}{0}$), 31-40 才に於ては $\frac{8}{10}$ (男 $\frac{3}{5}$, 女 $\frac{5}{5}$), 41-50 才に於ては $\frac{9}{14}$ (男 $\frac{6}{10}$, 女 $\frac{3}{4}$), 51-60 才に於ては $\frac{7}{15}$ (男 $\frac{6}{13}$, 女 $\frac{1}{2}$), 61-70 才に於ては $\frac{2}{5}$ (男 $\frac{2}{5}$, 女 $\frac{0}{0}$), 71-80 才に於ては $\frac{0}{4}$ (男 $\frac{0}{3}$, 女 $\frac{0}{1}$), 以上全体として 26-76 才に於ける血栓形成率 $\frac{28}{50}$ (男 $\frac{19}{38}$, 女 $\frac{9}{12}$) の成績を得た。即ち血栓形成率は 40 才以下、特に 30 才以下の若年者に於て高く、40 才以下の 5 例(第 1, 2, 3, 8, 11 例)に於ては特に高度の血栓形成を認め、特に 30 才以下の 2 例(第 1, 2 例)に於ては前述せる如く重篤なる閉塞性血栓肺動脈内膜炎の惹起せらるゝを認めた。次に肺臓に於ける轉移形成は第 1, 2, 4, 5, 8, 16, 21, 25, 27, 29 例の 10 例に於て認められ、その形成率はやはり若年者に於て高い。發病よりの経過、胃癌の種類と血栓形成との間には特に注目すべき關係は認められない。又第 22, 28, 31, 43, 45 例は何れも胃癌の切除手術の

後に死亡せるもので轉移形成も無き爲、癌腫の種類も不明で表中に記入せられなかった。

次に検査の結果認められた血栓の性状を概括的に述べる。血栓の認められたる部位は主として直徑 0.5 mm 内外の最小又は小肺動脈である。第 1 表に示せる如く、50 例の検査例中 22 例に於てはフィブリノイド血栓を、6 例に於てはフィリン血栓を認めたが、之等は通常の分離血栓とはその構造特に血小板を缺く點で明かに區別せられる。この中第 3, 22 例の 2 例は血栓中に血が證明せられ敗血性の血栓と考へられるもので、本研究より除外せらるべきものである。フィブリノイド血栓はフィブリンの如き網狀構造を缺き、エオジンにより一様に濃染する均質な無構造の或は塊狀の血栓であつて、ワンギーソン染色により黄染し、フィブリン染色によつては多くのものは陽性に染る。又フィブリノイド血栓の一部が網狀構造を有するフィブリンに移行せる如き像も屢々見られる。又血栓の表面又は内部に赤血球殘像の見られるものもあつた。多形核白血球、淋巴球等は血栓中に僅か含まれることもあるが極めて少い。血栓は疣狀或は茸狀を呈して血管腔へ隆起して居る。時には血栓が血管壁と遊離して見られ、一見血栓栓塞の如く思はれるものもあつたが、連續切片により多くはその附着部を見ることが出來、血栓なることが確められた。血栓の附着部に於て血栓なることが確められた。血栓の附着部に於て血管内皮細胞は一般に缺如する。而してフィブリノイド物質の直下に於ては幼若性結締細胞が時に増殖し、又表面に垂直なる如き配列を示す像も認められた。フィブリノイド沈着は内膜表面に見られるのであつて、内皮下層には及んで居ない。即ち Wiese の云へる如く、血栓はフィブリノイド物質の内膜組織中への浸潤により出來たものではなく、内膜表面に附着物として血液中より析出せられて出來たものと考へられる。第 8, 16, 29 例に於ては血栓形成部に於て著明な内皮細胞反應が見られた。即ち内皮細胞は血栓附着部周圍より増殖を起して血栓の一部を被ひ、或は全面を被ひ、更に血栓の内部に入り込んで居る像を認めた。この場合、内皮細胞は屢々膨大し卵圓形の核を持った原形質に富む細胞に變化して居るのが見られる。又血栓形成無き部位の血管壁に於ても内皮細胞増殖の認められるものあり。特に再疎通により出來た管腔に著明な内皮細胞増殖の見られしものもあつた。之等の所見より見るに、血栓形成は内皮細胞反應と關係あるものの如く思はれる。

第 1, 2, 4, 8, 13, 23, 25, 29 例の 8 例に於ては、フィブリノイド血栓の中に癌細胞が認められた。而して癌細胞は此の中に於て多く變性、死滅、崩壊しつつある像が見られた。第 1, 2, 4, 8, 25, 29 例に於ては血管内の癌細胞は發育して血管壁を貫き血管周圍淋巴腔に出で此處で急激に發育して居る像が見られたが、斯る場合にはフィブリノイド物質による包被は不完全である。そしてフィブリノイド物質に接する所の癌細胞には多く崩壊像を認めるが、その包被不完全の部より癌細胞が發育して居る様に見える。之に反し、第 27 例に於てはフィブリノイド沈着は全く見られず、癌細胞は血管内に於てより發育して血管腔を充滿し、所謂 Karcinose

の像を呈せるを見た。以上の如き所見より、肺動脈に流れて來た癌細胞は多くはフィブリノイド物質に包圍せられて崩壊消滅するが、或場合にはこの防禦力に打勝ち、或はこの血栓包被不完全の爲に（第1, 2, 4, 8, 25, 29例）更に發育し血管壁を貫いて周圍淋巴腔に出て、此處で自由に急激に發育して轉移結節を形成するものと思はれる。この場合フィブリノイド物質が癌細胞の壊滅に直接重要な役割を演じて居るものと思はれるが、又後に述べる血栓の結締織性器質化も補助的役割を演ずるものであらう。斯くて吾々は、フィブリノイド血栓が癌細胞に対する防禦の意味に於て癌細胞に關係して形成されるものと解釋されるに至つたのである。

第1, 2, 4, 6, 8, 13, 17, 25, 29, 41例に於ては血栓の器質化が認められた。即ち血栓附着部より結節織細胞が次第に増殖して血栓の中に入込み、終には血栓全体を結締織により置換へてしまふ。この結締織は細胞に乏しく、又彈性纖維染色を行ふも細い彈性纖維が僅か認められるに過ぎない。吾々は第9, 19, 24, 35, 37, 39, 40, 42, 45例に於て肺動脈硬化症を認めたが、何れも内膜に於ける彈性纖維形成著明で、纖維形成の極めて少い本病變とは明かに區別される。器質化する血栓には屢々再疎通を認めるが、之は普通の血栓の場合に比して少い様に思はれる。再疎通せる管腔内には屢々新しい癌細胞栓塞或はフィブリノイド沈着が見られる。斯くてフィブリノイド沈着並びにその器質化に基き小肺動脈は高度の場合には全く閉塞せしめられる。

以上述べ來りし血栓形成並にその器質化の全過程を通じて、血管病變は動脈内膜のみに局限して居り、内彈性膜、中膜、外膜は全く病變に關與せず。又全過程を通じて炎症性の變化は全く認められない。上述せる如く、血栓は癌細胞に關係して形成せられるものであつて、癌細胞が血行を介して肺臓に持來される限り血栓形成は繰返して起り、ために一つの肺臓内に新舊色々な時期の血栓が同時に見られるのである。而して血栓形成は血管末稍より始り次第に中心に向つて進展する。斯くて小肺動脈の閉塞性病變を惹起し、肺循環障礙を起すに至るのであるが、此の像は（特に第1, 2例）Wieseの閉塞性血栓肺動脈内膜炎と全く一致するものである。

III. 綜 括 的 觀 察 並 に 考 按

肺動脈に於ける血栓形成は一般に比較的稀なものとせられて居るが（F. Wiese, 1936, M. Fossel, 1940）、吾々は胃癌例肺臓檢索の結果極めて多數例に於て最小又は小肺動脈に血栓形成を認めた。而してこの血栓は普通の血小板血栓等と異り均質なるフィブリノイド物質より成り、又好んで器質化して動脈の閉塞性病變を惹起する。又新鮮なるフィブリノイド血栓より完全なる閉塞性動脈内膜炎に至るあらゆる移行型が同時に見られることも特異な點である。而して斯る一聯の血管病變は、Wieseの云ふ閉塞性血栓肺動脈内膜炎と全く一致するものである。

る。Bredt は本病變を原發性肺動脈疾患の特異なる一新型として、既知の原發性肺動脈疾患、即ち原發性肺動脈硬化症、2) 二次的血栓形成を伴ふ慢性栓塞症、3) 炎症、4) 特發性肺動脈疾患 (Bredt) 等と區別して取扱つて居るが、最近 M. Fossel (1940) は肺動脈に於ける血栓形成を其の成因により、I. 炎症性血管病變 (化膿性炎、ロイマチス性炎、微毒性炎、慢性間質性肺炎、流行性感胃性肺炎、硬化板の化膿等) の際に見られる血栓形成、II. 血管病變 (炎症及び肺動脈硬化症) を伴ふ栓塞症に續發する血栓形成の2に分類し、而して Wiese 及び Bredt の例は別個の獨立した疾患ではなく、先行せる肺臓の炎症或は栓塞症等に起因を求め得るものであり、血管の炎症性病變は肺實質の其より後迄残り、次第に身体の反應性の變化を惹起し其の結果斯る病變を惹起するものであると述べて居る。斯くの如く本病變の獨立性に關しては氏等の間に尙意見の對立があるが、それが個体の反應性變異に基くものであると云ふ點は、氏等の等しく是認して居る所である。

前述の如く胃癌例肺動脈に認めたフィブリノイド血栓は常にエオジンに好く染る均質な物質より成り、通常分離血栓とは血小板を缺く點で明かに區別せられる。而してフィブリン染色により多く陽性に染り、又血栓の一部が時に明かに網狀構造を有するフィブリンより成ることもある。後に再述するが、血栓の中には屢々癌細胞を證するのであるが、又全くこれを缺如する場合もある。Wiese はこのフィブリノイド血栓は血液の表面張力の變化、又は血管壁の一次的障礙の結果として、主として赤血球が凝固溶血の均質化されて出来るものであると述べて居るが、吾々も亦屢々血栓の中或は表面に赤血球殘像を認め、又稀には血栓が恰も赤血球の融合により形成せらるゝを思はせる様な所見に接することもあった。併し吾々は該フィブリノイド血栓が多くフィブリン染色陽性を呈するを見、又從來のアレルギー實驗より得たる病變と對比するに、兩者の間に何等選ぶ所がない點に鑑み、或は Wiese の云ふ如く血球の之に關與する所があるかも知れぬが、フィブリノイド血栓の發生は、主として血液中の纖維素にその根源を求むべきを至當と考へる。

周知の如くフィブリノイド血栓は組織アレルギーの表現の一として代表的なものであつて、從來の種々なる組織アレルギー研究又は Dietrich, Siegmund 等の異種蛋白又は菌体の反覆注射による血栓形成、又は心内膜炎に關する動物實驗に於て、又吾教室に於ては馬杉教授の瀰蔓性絲毬體腎炎に關する諸實驗に於ても、斯る血栓形成が常に認められるものである。アレルギー學派によればフィブリノイド血栓形成は組織アレルギーの發現形式の一であつて、其の目的論的意義は凡てのアレルギー炎症反應と等しく抗原を局所に固定し、次で全身性ショックを防禦する一種の合目的の生體反應である。斯る定義は吾々の見た胃癌例に於けるフィブリノイド血栓形成にも適用出来ると云へる。即ちフィブリノイド血栓と癌細胞との關係を見ればその間の消息が窺はれると思ふ。元來肺臓は最も血行性轉移の行はれ易い場所であるにも

拘らず吾々の50例の内に僅か10例しか轉移を見ない。この中7例は血栓形成を伴ふものであった。斯る例に於ては癌細胞は常にフィブリノイド物質に取圍まれ、多くのものは此の堅固なる障壁によりその發育が阻まれ、この中に於て死滅崩壊して行くのであるが、此の障壁を突破し得るものは極く僅かなものに過ぎない。併し一旦突破すれば直ちに血管壁を貫いて周圍淋巴腔に出で、此處で急激に増殖して遂には肉眼的に認められたる轉移結節を形成するに至るのである。此の事實から見れば、癌細胞がフィブリノイド物質に包圍せられて如何なる機序で破壊死滅するかは尙不明であるが、フィブリノイド物質の沈着が癌細胞を固定し其の發育を阻止すると云ふ點に至っては、何人も否定出来ない所であると思ふ。吾々と同様の所見は前述せる如く Schmidt, Stern, Ceelen, Kost 等によつても認められ、氏等も斯の如く癌細胞が血栓によつて處理されるものであると述べて居るが、その血栓形成の由つて來る所に至つては何等言及して居ない。吾々をして云はしむれば、斯るフィブリノイド血栓の癌細胞に對する態度は正にアレルギー反應の持つ本來の意義を如實に物語るものである。即ち一旦癌腫が体内に發生すれば、癌組織或はその組成々分又はその分解産物が絶えず血行内に移行することは容易に考へられる所であり、又此等の物質の体異性たることは F. Kögl (1940) の研究、即ち腫瘍組織蛋白は常に正常には見られない d 型のアミノ酸から組成されると云ふ新事實に依り有力な論據を與へられる以上、斯る物質が個体に作用し、体をしてアレルギー状態に陥らしめることも當然推論されるのである。斯くて体が一旦アレルギー状態になって居れば、癌細胞は勿論の事、其の組成々分又は分解産物の血行内侵入に對しても、此等を固定解毒する意味に於てアレルギー反應の起り得ることは亦自明の理である。茲に主要な所見として、吾々の認めたフィブリノイド血栓中に癌細胞の認められぬものが18例の多數に上つて居る事である。この中には血栓中にある癌細胞がこの斷面に現はれて居ないもの、或は癌細胞が既に崩壊消滅してしまったもの等もあるであらうが、全然初めから癌細胞を含まないものゝ存在も別に不思議ではない。即ち Dietrich, Siegmund 等の實驗に於ても、血栓形成には菌体等の有形性物質を必ずしも必要とせず、溶解性蛋白物質によりても血栓形成の起ることを考へるならば、吾々の場合にも血栓形成には癌細胞其れ自身の存在を必ずしも必要狀件とせず、癌細胞の分解産物(可溶性)に依つても血栓形成の可能なることは容易に理解される事と思ふ。殊に4例に於て癌細胞を持つものと共存して居ることは、此の想定を首肯せしむるに一層有力な所見である。尙血栓形成例の中9例に於て、同肺に新舊病變即ちフィブリノイド血栓より完全なる纖維化による閉塞性動脈内膜炎に至るあらゆる時期のものが同時に見られたる事實は、斯るアレルギー性反應の反覆して起りしことを意味するに外ならないのである。此は生体の反應性變異に基く種々の血管病變、例へば特發性脱疽 (E. Jäger, 1932), 華皮症 (馬杉, 葉, 1938, 葉, 1940), 惡性硬化症 (P. Schürmann u. H.E. Mac Mahon, 1933) 等に共通なる所見である。

上述の如く、フィブリノイド血栓形成を誘起するには必ずしも固形癌組織(癌細胞)を必要とせず、その可溶性成分でも同様の働を爲し得るのである。此の問題に關係して特に興味あるは、癌腫例に於て心辨膜炎の頻發することである。周知の如く、最近の知見に據れば、心辨膜炎の發生に生体反應性の變異が極めて重大な意義を有するものであることは、既に實驗的に立證され最早疑ひを容れる餘地の無い所である。茲には其の歴大な文獻を取立てて述べることを避け、唯本問題に密接な關係を有する最近の W. Eger (1940) の業績を擧げておく。即ち Eger は 446 例の辨膜部心内膜炎に就ての統計的觀察の結果、169 例の新鮮疣贅性心内膜炎の中 43 例 (25%) に癌腫を認めた。尙癌腫例で肉眼的に心辨膜炎の認められない辨膜に就て調べた所、可成の例に於て心内膜炎の初期像を證明した。Eger は此等のものを一括して癌腫性心内膜炎と稱し、辨膜内皮下組織の細胞反應、内皮細胞の損傷、辨膜組織のフィブリノイド膨化、表面に於けるフィブリノイド沈着並に二次的血栓形成等の特有な組織像を擧げて居る。注意すべき初期像と云つても研究者によって夫々重視する所が相異り、例へば Dietrich 等は内皮細胞の増殖、噬菌作用を、Siegmond 等は内皮下組織の増殖性細胞性反應を根本的變化と看做して居る。併し吾々の教室の犬上 (1942) の結核症に於ける心内膜炎に就ての研究に據れば、此の際フィブリノイド沈着が最も重要な變化であつて、これが又文獻的に見てもあらゆる心内膜炎の初期像に共通な所見を爲して居る様である (葉, 1942, 心内膜炎綜説)。Eger の所謂初期像の内にも表面に於けるフィブリノイド沈着が擧げられて居る。斯くてフィブリノイド物質が表面に沈着するのは、恐らく抗原物質に對して個体を保護する爲に起つた生体のアレルギー性反應の表現であらうことは、上記の理由で容易に理解されることと思ふ。Eger も從來斯る方面に於ける實驗的研究を根據にして、彼の癌腫性心内膜炎發生に体異性物質としての癌組織又は其の分解産物による感作、即ち反應性變異を取入れて説明を試みて居る。

今回は胃癌例の心辨膜病變に就て特に精査はして居ないが、吾が教室に於ける新鮮なる心内膜炎の統計によると、61 例の中にロイマチスを除外した疣贅性心内膜炎は 20 例あつて、この中に結核例は 9 例 (14.7%)、癌腫例は 8 例 (13.1%) あつた。吾々の檢索せる胃癌例 50 例中にも 4 例 (第 11, 12, 26, 27 例) の新鮮疣贅性心内膜炎を認めた。若し組織學的に心辨膜を系統的に調べて行けば、恐らくもっと多數例の心辨膜炎が発見せられるであらう。兎に角少數例ではあるが、胃癌例に於ても心内膜炎の稀ならざることは此れ丈でも分る。

斯く論じて來ると、苟も癌細胞附着の無い所の心内膜炎を生体反應性變異に基くものと考へることが許されるならば、同じく癌腫例に頻發し、又其の發生も、心辨膜に於ける疣贅物形成と全く同等な機序で行はれるものと看做される肺動脈に於ける血栓形成を、反應性變異の爲に惹起される病變と考へて差支へあらう筈がないのである。

次に本病變が年齢との關係顯著にして、特に若年者に頻發する點は體質との何等かの關係を思はしめるが、身体内に抗元性を有すると考へられる癌組織が存する以上やはり之に基く感作を考へるべきであり、又若年者がアレルギー性病變を起し易いと云ふことも一般に認めらるゝ所である。

癌腫例に於て肺動脈及心内膜に屢々血栓形成が見られるならば、其他の部位に於ては如何他臓器に就ては未だ十分の檢索を行つて居ないが、少數例に於て同様の血栓形成を認めた。併し之は極めて稀である。然らば何故に特に肺臓のみに屢々血栓形成が起るのであらうか。

肺臓が血行と共に流れて來た癌細胞のひつかゝる機會の最も多い部位にあると云ふこともこの理由の一つとして考へられるが、他臓器血管内に癌細胞の多く見られる例に於ても、此處に血栓形成の全く認められない理由は斯く考へるのみでは説明せられない。次に肺臓に於ける血液性状の物理化學的變化、即ち蒸發に基く表面張力、水素イオン濃度、粘性等の變化が血栓形成に都合よい條件を與へると言ふことは一の理由として十分に考へられる所である。又 Siegmund は全身感染の際に惹起せられる内皮細胞の反應性變異に就て研究し、肺臓は感作せられた生体に於て溶解せる血液中の蛋白性物質に對する重要な吸收部位であり、又大喰細胞作用の盛んな部位であると述べて居るが、之等の問題は更に今後の研究と相俟つて解決せらるべきものであらう。

以上人間に於て癌腫例に屢々見られたる血栓形成の機序に就て述べたが、動物實驗に於て斯る血栓形成は見られるであらうか。E. Schairer (1937) は家鼠の Jensen 肉腫細胞浮游液の靜脈内注射により正常動物に於ては肺臓轉移を起すが、皮膚腫瘍を持った動物に於ては肺臓に於て腫瘍細胞は多く發育せず死滅崩壊するを見、之により皮膚腫瘍の發育中に於て、正常動物には存しない腫瘍に對する抵抗力の成立することを確認し、又この抵抗力は肺臓に鈎着して居り皮膚腫瘍を除去するも直ちに消失せぬことを認めた。而して組織學的には少數例に於て、Schmidt その他が人間の肺臓に認め之を以て肺臓の特異なる反應狀態に基くものであらうと述べて居る。B. Kardjiev (1938) は Brown-Perce 家兎癌細胞浮游液の靜脈注射により、免疫動物に於ては肺毛細血管及び小肺動脈に見られたる癌細胞周囲の強度の反應、即ち白血球集積、肉芽組織増殖等により癌細胞の壞滅せらるゝを認め、此の強度の間葉性細胞反應を以て腫瘍免疫の表現と見たが、血栓による癌細胞包被の像は認めなかつた。その他 van Allen (1925) も癌腫嚢丸移植を行へる家兎の末梢血管に腫瘍細胞を包圍する血栓を認めて居る。動物實驗に於ては斯る血栓形成の報告例は比較的少なく、その記載も十分で無いので、従つて血栓形成の意義も尙不明である。更に將來の研究に待つべきであらう。

最後に本血管病變の獨立性に關して大いに議論する必要があるが、本研究の目的でないので茲には贅言を避ける。附記しておきたい事は、本病變の形態學的所見から云へば全く Wiese

の所謂閉塞性血栓肺動脈内膜炎に一致するものであるが、凡ての閉塞性血栓肺動脈内膜炎が癌腫に關係するものかどうかは言明の限りではない。唯注意すべきは Wiese の報告例の中に癌腫でない例もあるし、其他特發性脱疽症に於ても其の *zentrale Form* として、又癰皮症の例に於ても (葉, 1940), Wiese のと全く同意義の病變が肺より見出される點等より、此等は同じくアレルギー性病變に屬するものにして、其の抗元の同一ならざることは想像に難くない所である。併し癌腫が体内に存し、且癌組織の抗元性を否定出来ない現状に於て、此れに頻發するアレルギー性反應を癌腫に結付けて考へることは妥當であらうと思ふ。

IV. 結 論

50 例の胃癌例の肺臓を検索せる結果主として最小及小肺動脈に、22 例に於てはフィブリノイド血栓を 6 例に於てはフィブリン血栓を認め、フィブリノイド血栓中には 8 例に於て癌細胞或は其の崩壊像を認めた。即ち小肺動脈に流れて來た癌細胞を取圍んでフィブリノイド物質の沈着が起り、之と同時に癌細胞の多くは速かに崩壊消滅し、更にフィブリノイド物質は次第に結締織性に器質化され、茲に閉塞性血管病變を惹起するに至る。性過程を通じて動脈内膜のみが病變に關與し、又炎症性の病變は全く認められない。斯る血栓形成は繰返して起り、高度の場合には肺循環障礙を惹起する。而してこのフィブリノイド沈着は血管内膜表面に起るものであるが、之は内皮細胞反應と關係あるもの如く、この像は Wiese の云ふ閉塞性血栓肺動脈内膜炎と全く一致するものである。吾々はこのフィブリノイド沈着を、体異性物質としての癌組織又はその分解産物による身体の感作に關係あるものと考へ、之を以て生体の癌腫に對する一種のアレルギー性反應の表現と解釋するものである。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を賜りし恩師馬杉教授並に御校閲を辱うせる石橋教授に對し謹みて謝意を表す。尙本研究に際し、種々御助力と御鞭撻を賜りたる葉博士に深謝す

文 獻

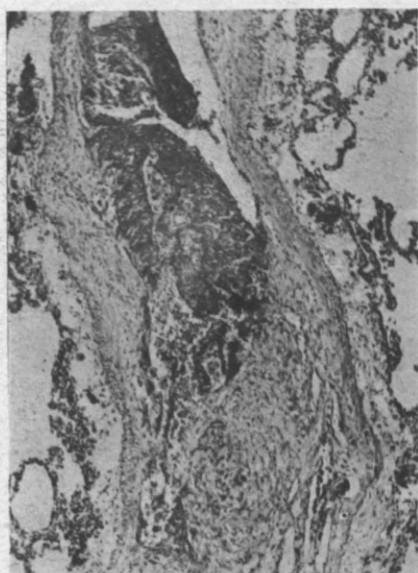
- v. Allen, CH. M.: J. exper. Med. 41, 691, 1925. Ceeßen, W.: Med. Klin. 4, 95, 1920. Henke-Lubarsch, Hdb. spez. Path. Anat. 111/3, 1931. Daelmann, H. T.: Inaug.-Diss. Amsterdam, 1918. Dietrich, A. u. K. Schröder: Virchows Arch. 274, 425, 1930. Eger, W.: Beitr. path. Anat. 105, 219, 1940. Fossel, M.: Frankf. Z. Path. 54, 588, 1940. Hoenig, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 645, 1937. 犬上: 千葉醫學會會誌, 20, 1099, 1942. 伊藤: 日本病理學會會誌, 29, 348, 1939. Jäger, E.: Virchows Arch. 234, 527, 584, 1932. Kardjiev, B.: Frankf. Z. Path. 51, 391, 1938. 河内野: 癌, 30, 347, 1936. Klinke, J.: Z. Krebsforsch. 46, 1, 1937. Kögl, F.: Z. Krebsforsch. 49, 291, 1940. Kost, G. F. W.: Z. Krebsforsch. 43, 291, 1936. Krutsh, G.: Frankf. Z. Path. 23, 247, 1920. Masugi, M. u. Y. Sato:

Virchows Arch. 293, 615, 1934. Masugi, M. u. Yä-Schu: Virchows Arch. 302, 39, 1938.
 v. Meyenburg, H.: Zbl. Path. 30, 585, 1919. Schaller, E.: Z. Krebsforsch. 46, 364, 1937.
 Schiedat, M.: Inaug.-Diss. Königsberg, 1909. Schlägle, M.: Z. Krebsforsch. 49, 573, 1940.
 Schmidt, M. B.: Verh. Ges. deutsch. Naturforsch. 1897, II, 11. Jena, G. Fischer. 1903. Schür-
 mann, P. u. J. E. MacMahon: Virchows Arch. 291, 47, 1933. Siegmund, H.: Verh.
 deutsch. path. Ges. 20, 260, 1925. Staemmler, M.: Klin. Wschr. 16, 1669, 1937. Arch. Kr-
 eislaufforsch. 3, 125, 1938. Stern, A.: Virchows Arch. 241, 219, 1923. Symeonidis, A.
 Virchows Arch. 304, 115, 271, 1939. 鶴岡: 日本病理學會會誌, 29, 344, 1939. Wiese, F.:
 Frankf. Z. Path. 49, 155, 1936. Winter, R.: Virchows Arch. 99, 282, 1931. 葉: 千葉醫
 學會雜誌, 18, 690, 1940. 葉: 順天堂醫事研究會雜誌, 888號, 15, 1942.

附 圖 說 明

1. 第1例 癌細胞を取囲むフィブリノイド沈着並に其の器質化による動脈閉塞 (P. 8-L. 3:19)
2. 第1例 (彈性纖維染色), 癌細胞を取囲むフィブリノイド血栓。血栓は血管壁に附着し, 一部内
皮細胞で被はれて居る。左方に全く器質化せるものあり。(8:3:20)
3. 第1例 (彈性纖維染色) 器質化せる血栓。(1:16:16)
4. 第2例 血管壁に附着せるフィブリノイド血栓。癌細胞を包圍し又血管壁への侵入を防禦して
居る。(8:L. 3:20)
5. 第2例 再疎通せる管腔に於けるフィブリノイド血栓。(1:16:24)
6. 第2例 (彈性纖維染色) 全く器質化せる血栓。内膜に於て彈性纖維形成は少い。(8:L. 3:20)
7. 第16例 内皮細胞の増殖著明で血栓を被ひ更に血栓内部に入込んで居る。(Peri. 8:L.:20)
8. 第29例 フィブリノイド血栓は内皮細胞に被はれ血栓附着部より器質化が起り始めて居る。(1:
16:16)

第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



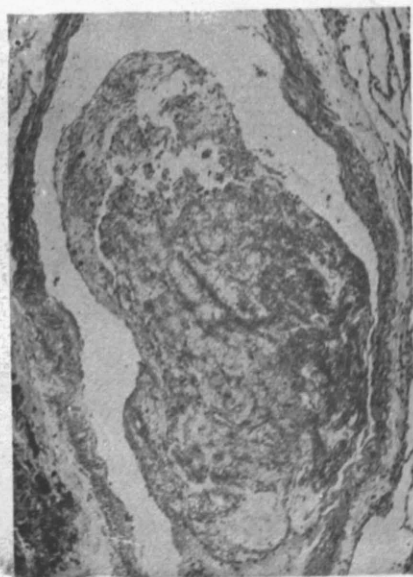
第 5 圖



第 6 圖



第 7 圖



第 8 圖

