原 著

凝固線溶面からみた肝転移の検討 ——特に肝硬変肝と正常肝について——

小 代 正 隆* 西 満 正*

Experimental studies of hepatic metastasis to normal or cirrhotic liver

Masataka OJIRO* and Mitsumasa NISHI*

Key words : hepatic metastasis, liver cirrhosis, coagulofibrinolysis system, microcirculation

We have studied experimentally the influence of coagulofibrinolysis system and platelet on the metastases of cancer.

In this series especially, the hepatic metastasis was investigated on the effect of liver cirrhosis. Cirrhosis was produced by CCl₄ injection i.m., 2 times a week, for 6 months in rats.

Result ; Hepatic metastasis in liver cirrhosis after the intraportal injection of AH 130 and AH 66 F cells, increased remarkably as compared to controls without cirrhosis.

The laboratory findings of blood and tissue was examined during cirrhosis production.

At the early phase, fibrinogen and antiplasmin increased, but at the time of completed cirrhosis, fibrinogen and antiplasmin decreased inversely. At the time of tumor cells injection, cirrhosis group has a hyperfibrinogenemia, high level of antiplasmin and more high level of tissue thromboplastin activity than normal liver groups. Addly, intrahepatic portal vein branch of cirrhosis showed narrowing and stenosis by microangiography. Also, the hepatic metastasis increased in normal liver by injection of tumor cells added ADP (Adenosine diphosphoric acid).

Discussion ; The increased incidence of hepatic metastasis may be due to the disturbance of microcirculation and hypercoagulability of blood and tissue.

Our clinical studies indicated of 38 cases with hepatic metastasis of gastric and colo-rectal cancer. 9 cases were present liver cirrhosis.

Therefore, we suggested that the hematogenous metastasis were influenced by

* 鹿児島大学医学部第一外科 (〒890 鹿児島市宇宿町1208-1), First Department of Surgery, School of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

coagulo-fibrinolysis system and platelet in the liver as well as the lung, and the difference between clinical and experimental studies was made on the phase of liver cirrhosis.

はじめに

癌の血行性転移は、腫瘍細胞の性質、媒介体である血液の性状、着床する臓器の状態が関与する。その因子として凝固線溶系の影響、特に血小板が転移の初期相において重要であることをわれわれは指摘して来た。今まで、これらの実験モデルは血行性肺転移による検討がほとんどである。われわれは門脈経路の血行性肝転移について、硬変肝と正常肝を対象として、凝固線溶および血小板の面から行った。

Fig. 1 AH130 metastasis in liver cirrhosis

I. 実験方法

腫瘍は AH130 および AH66F (佐々木研, 佐藤博先生より供与) を 1×10^6 個, Donryu 系雄ラット (150 g 前後) の門脈に注入, 4~5 日後殺して肝転移を光顕的に観察した。肝硬変ラットの作成は, CCl_4 0.3~0.5cc 週 2 回筋注により約 6 か月で, 組織学的に硬変肝が完成された。ADP 添加実験は ADP 30r を腫瘍細胞と混じ注入した。

凝血学的測定法: Fibrinogen は Thrombin time 法, 血小板数は Fonio 法, antiplasmin 活性は Plg. Free 平板に既知量の Plasmin を混じ, その溶解阻止面積を % で表示。Tissue thromboplastin activity は Quick 一段法によるプロトロンビン時間で, Tissue plg. activator activity は Astrup 変法により 2M KCl で抽出, Standard 平板で測定した。

血管構築は Microangio にて検討。臨床検討には胃癌, 結腸直腸癌, 食道癌で, 手術時肝転移を認めた 38 例につき, 肝硬変所見の有無を検討した。

II. 結果

1. 肝転移実験は CCl_4 中止後 1~2 週内に行ったが, AH130 は正常肝では 10 匹中 2 匹に肝転移を認めた。それも転移結節数は 1~2 個でかつ結節は小さかった。AH66F は正常肝で 11 匹中 6 匹に転移を認めた。AH130 と AH66F の転移結節は AH130 が限局型, すなわち境界明瞭な型で, AH66F は比較的境界の不明瞭な浸潤型を示した (図 1)。なお肝転移を認めなかった例は肺に転移を認めた。肝の転移場所は Sinusoid であることが組織学的に認められた。一方硬変肝では AH130 および AH66F は全例肝転移を形成した。しかもその結節数は正常肝に比べ著明に多く, 結節の大きさは硬変肝の転移結節の方に大きいものが多く認められた (表 1)。

2. ADP 添加実験。ADP は腫瘍細胞に毒性を示さず, ADP と腫瘍細胞を混注すると, 正常肝でも AH130, AH66F とともに著明な肝転移を形成した。また腫瘍細胞および ADP の静注により血小板数は著減するが, 両者を混じた場合はさらに血小板は静注後減少した。

Fig. 2 Changes of fibrinogen, platelets and antiplasmin act

Fig. 3 Tissue thromboplastin activity

3. 肝硬変作成過程の血中 Fibrinogen, antiplasmin 活性, 血小板数の変動: 図2のごとく, CCl_4 投与の初期では Fibrinogen および Antiplasmin 活性は上昇するが, 肝硬変の完成する頃になると, Fibrinogen は著減し, Antiplasmin 活性も低下, 血小板数も若干減少する. このまま CCl_4 投与を続行すると腹水が貯留し死亡する. 投与を中止すると Fibrinogen は著増し, Antiplasmin 活性も上昇した. したがって肝転移実験は Fibrinogen および Antiplasmin 活性の増量した時期であった.

4. 組織凝固活性および線溶活性: 肝と肺の Tissue thromboplastin activity は明らかに肺が高く, 正常肝と硬変肝とでは硬変肝の方が高かった (図3). また Tissue plasminogen activator 活性は正常肝および硬変肝ともに認められなかった.

5. 門脈血管構築像: 肉眼的にも硬変肝の門脈は怒張し, microangio による肝内門脈枝は正常肝に比し, 細く狭小化し網状となり, 血液の循環障害が疑われた.

III. 考 按

悪性腫瘍の血行性転移における凝固線溶系の影響については多くの報告がみられる. われわれは腫瘍細胞の着床機序に凝固線溶が影響し中でも血小板の重要性を指摘した¹⁾. 一方田中らは腫瘍細胞自体の凝固線溶能の関連を指摘している²⁾. しかしこれらの実験は肺転移で検討さ

Table 1 Hepatic metastasis of AH130 and AH66F

	Normal liver	Liver cirrhosis
AH130	2/10	11/11
AH66F	6/11	10/10

れたものである. また臓器の特異性も考えられることから, 今回, 肝転移の検討を行った. 確かに AH130 と AH66F では肝転移の有無だけでなく, その形態も異なった. しかし硬変肝では両者とも, 全例転移を認め, その結節数も著明に多かった. この事実は Fisher が Walker carino sarcoma を用いて同じ結果を得ている³⁾. その原因として Fisher は門脈の血行と, 肝より何らかの物質を推察しているのみである. 凝固線溶面からみれば, この実験系では Fibrinogen の著増, Antiplasmin 活性の上昇が血液にあり, 肝組織には線溶活性はなく, 凝固活性の上昇がある. しかも門脈の血管は細く狭小化し循環の障害がある. これらの事実は血栓を作り易い状態にあるといえる. また正常肝でも ADP を添加して, 血小板機能を賦活することで転移が形成された. しかも血小板数の減少が腫瘍単独の静注による減少率に比べ ADP 添加腫瘍の静注の方が高いことから, 血小板の働きも無視できないと考える.

われわれは今まで, 肺転移実験において Fibrinogen を減少させること⁴⁾や, 血小板機能

を抑えること⁵⁾⁶⁾⁷⁾,あるいは凝固を抑制したり線溶を亢進させることにより肺転移を抑制した。また脾摘出による血小板数増量状態では逆に肺転移の著増を認めること等を報告した。肝転移も血行性肺転移と同様に、今回の実験により凝固線溶、血小板の影響を受けると考えられる。臨床上の問題としては、手術時、正常肝へ転移する比率に比べ、肝硬変を合併した転移症例は38例の内9例で約25%でしかなかった。しかし逆に肝硬変患者に転移が多いかどうかは問題である。臨床上肝硬変ではFibrinogenは減少し、線溶の亢進がみられるとの報告が多いことから、この実験と同一視する訳にはいかないとも考えられる。また肝硬変のタイプや、時期にも問題があろう。

文 献

1) 小代正隆, 西 満正: 癌細胞発育, 転移につ

いての血小板, 凝固線溶学的考察. 第16回プラスミン研究会報告集, 77, 1976.

2) 児玉好夫, 田中健蔵: ラット腹水癌の凝固線溶. 医学のあゆみ, 83 (8); 530, 1972.

3) Fisher, E.R.: Experimental studies of factors influencing hepatic metastasis. Cancer, 31; 860, 1960.

4) 西 満正, 小代正隆: 担癌体のFibrinogenの意義における実験的考察. 癌と化学療法, 5 (Suppl. 1); 147, 1978.

5) Gastpar, H.: Inhibition of cancer cell stickness by the blocking of platelet aggregation. S. Af. Med. J., 48; 621, 1974.

6) Hilgard, P.: The role of blood platelets in experimental metastasis. Br. J. Cancer, 28; 429, 1973.

7) 小代正隆, 西 満正: 癌細胞発育, 転移についての血小板, 凝固線溶学的考察—続報—. 第17回プラスミン研究会報告集, 57, 1977.

●細胞分化の正常と異常!

血液細胞の分化と増殖—基礎と臨床—

編集 自治医科大学学長 中尾喜久 自治医科大学教授 高久史麿
専門医21氏分担執筆

A5判 251頁 図126 表47 定価4,800円(〒200円)

血液細胞とその分化は近年における血液学の中で最も目覚ましい発展をとげた分野である。造血臓器では分化という過程が胎生期のみならず成体にも営まれ、現在医学の当面している重大な問題である「細胞の癌化」にも密接な関係をもっている。本書は今までの歴史の展望、世界の現況を概説し、わが国での第一線の優れた研究をまとめた良書である。

●内容: 1. 幹細胞研究の歴史的展望, 2. 骨髓増殖性疾患における幹細胞の変動, 3. 小児血液疾患における造血幹細胞の動態, 4. Erythropoietin研究の最近の進歩, 5. 赤血球系細胞の分化, 6. 造血幹細胞の増殖分化機構の異常としての白血病発症機構の実験的研究, 7. 尿エリトロポエチンの免疫化学的研究, 8. 造血幹細胞の増殖に及ぼす各種異種抗血清の影響, 9. 無形成骨髓の造血回復機構—大動脈吻合パラビオーシスによる白血球分化の研究—, 10. 造血の“場”の概念とその役割, 11. 造血細胞のピリミジン代謝調節, 12. 造血細胞のDNA合成の調節, 13. T-リンパ球の分化, 14. ヒトリンパ系細胞の分化と成熟—臨床例の検討からの考察—。