— 原 著 —

末梢型肺癌における肺動脈の形態学的検討

特に 3.5 cm 以下の肺癌について

三谷原 重雄

日本医科大学放射線医学教室 (主任: 恵畑欣一教授
指導: 隈崎達夫助教授)

An attempt at angiographic characterization of pulmonary arterial distribution in small-sized lung cancers originating in the peripheral region of the lung

Shigeo Mitanihara

Department of Radiology, Nippon Medical School

In order to clarify the distribution pattern of the pulmonary vessels, which are one of the supply sources of small-sized lung cancers, we studied tumors of less than 3.5 cm in diameter, which were made available to our department, by pre-operative pulmonary angiography, as well as microangiography of the surgically resected lung.

Morphological study of the pulmonary arterial trees in various tumors revealed that they may be classified into either highly vascular or poorly vascularized subtypes. In addition to the morphological study of the pulmonary arterial trees, a correlative study of the extent of the area covered with the intraneoplastic pulmonary arteries and the tumor area was attempted.

In the highly vascularized group, moderate or highly differentiated adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, or alveolar cell carcinoma were observed. In the latter group, poorly differentiated adenocarcinoma, large cell or small cell type undifferentiated carcinoma were observed.

Thus it is concluded that visualization of vessel distribution in the tumor parenchyma is made possible by the technique of selective pulmonary angiopathy which leads to identification of the detailed histological patterns and degree of differentiation.

This may offer very versatile diagnostic information on the efficacy of selective pulmonary anti-cancer infusion therapy against small-sized lung cancers which originate mainly in the peripheral region.

Key words: pulmonary arterial microangiography, primary peripheral lung cancer, pulmonary angiographic findings, angiography, lung

緒 言

肺癌の栄養血管系に関する理解は、的確な診断、治療のために不可欠であるといえよう。周知のように、肺組織は気管支動脈をはじめとする大循環系と肺動脈系の二つの血管系により血液供給を受けているため、肺癌の栄養血管は腫瘍の組織型、発生部位、大きさ、病期等の性状により必ずしも一定していない。その形

態は想像以上に複雑多岐にわたっている。

肺癌の栄養動脈としての気管支動脈の研究は、Wright¹⁾, Wood and Miller²⁾による報告に始まるが、1960年代になり Seldinger 法³⁾が開発され、さらに気管支動脈に直接造影剤を注入する選択的造影法が Viamonte⁴⁾によって始められるに及んで急速に進歩した。

一方、肺癌の栄養動脈としての肺動脈の研究は、1967年 Milne⁵⁾が肺癌組織内に肺動脈分枝に由来する血流を認めたと報告したのにはじまる。さらに肺癌に対する選択的肺動脈内注入療法の報告もみられるに至っ

Correspondence to Shigeo Mitanihara, Department of Radiology, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

た⁶⁻⁹⁾が、その肺癌に対する肺動脈の血流分布については、病理組織像をも含めた詳細な研究報告はほとんどみられない。

肺癌に対する血管造影としては、気管支動脈造影、肺動脈造影の利用頻度が高く、いずれも鑑別診断のみならず、治療を目的として施行されることが多い。このうち、気管支動脈内注入療法(BAI)は比較的広く利用され、その効果も認められているが、肺動脈内注入療法(PAI)に関しては不明な点も多い。われわれは、末梢型肺癌に対し、手術前検査の一環として肺動脈造影を行っているが、その組織型、分化度によって肺動脈造影の濃染に差異がみられることに注目するとともに、これが診断の一助になりうると推測した。

末梢型肺癌の性状解明の手掛かりの一つとして、肺動脈がいかに腫瘍とかかわりをもっているかを知ることとは診断、治療上重要である。ところが、通常の肺動脈造影では、理論上、径 200 μ 程度の血管が観察されるはずであるが、実際には二次 X 線発生などによってこれらの血管をフィルム上にあらわすことは不可能に近い。これらの変化を判定することは決して容易ではなく、より一層鮮明な拡大血管撮影が必要であろうと考え、その解析のために手術切除肺の肺動脈 microangiography を作製し、これと、術前肺動脈造影所見、切除肺の組織所見とを対比し、形態学的検討を行った。

さらに、組織型、分化度の定型的な症例に対しては、腫瘍最大断面に対する腫瘍内の肺動脈面積比率を算出し、肺動脈分枝の個々の組織型、分化度に対する関与率の指標として検索した。

研究対象および方法

(1) 検索対象

検索対象は、当施設で末梢型肺癌、特に胸部 X 線写真上(X 線管焦点被写体距離 150 cm)、長径 3.5 cm 以下の末梢型肺癌を認めた 16 例(男 12 例、女 4 例)である。いずれも手術切除が施行された。

(2) 方法

1) 術前の肺動脈造影

14 例に対し Seldinger 法に従い、右大腿静脈よりまず逆流防止弁つき 8 F シースを挿入した。続いて X 線テレビ透視下にて、著者らが作製した選択的肺動脈造影用カテーテル(KPA-Surgimed)をシースを通して押し進め、先端を右心室から肺動脈弁を越え、患側の肺動脈本幹まで進めたのち選択的造影を行った。本カテーテルは、先端ループ内両側に 5 個ずつ計 10 個の

側孔をつけた、外径 7 F のポリエチレン製で、先端を左に向けて下大静脈左方に押し進めるように送れば、ほとんどの場合そのまま三尖弁を越える。右心室から肺動脈弁を越える部分では一時的な不整脈を誘発することが多いので、ECG モニターによる監視が必要である。造影剤は diatrizoate (Angiografin または Urografen) または ioxaglate (Hexabrix) を使用し、自動注入器にて 40~50 ml を 2 秒間で注入した。撮影プログラムは AOT で秒間 2 枚計 15 枚の連続撮影を行った。

術前肺動脈造影撮影が行われたフィルムの観察には 2 名以上の放射線科医師があたり、肺動脈の走行、腫瘍濃染の有無、程度、部位、新生血管等につき読影検討を行った。

2) 摘出標本の microangiography

手術で取り出された切除肺は、肺門部にて肺動脈と気管支を周囲組織より剝離させ、それぞれに三方活栓付きカテーテルを留置固定した。次にヘパリン加生理的食塩水で肺動脈を洗浄後、約 80℃に温めた 120%硫酸バリウム溶液に約 3%のゼラチン粉末を十分に溶解させ、約 40℃に冷却したのち三方活栓より手圧にて注入した。注入溶液の量は特に一定には定めず、臓側胸膜下動脈がバリウム溶液にて充満されることを確めた時点で終了とした。この時の注入圧はマノメーターによる測定では約 50 mmHg となる。

次いで、約 90%ホルマリン液を気管支内に緩徐に注入し、胸膜が伸展し肺が十分に膨満したことを確認した後、切除肺全体を同じ固定液を収納した容器中につけて、1 週間固定した。切除肺は弾力性があるため、硫酸バリウム溶液、および固定液を注入後、三方活栓のコックをしっかりと閉じて流出を防ぎ、カテーテルをつけたまま固定した。

1 週間後、固定液より取り出された伸展固定肺は、カテーテルを取り除きガーゼにてホルマリン液をふき取ったのち、肉スライサーかあるいは鋭利な庖丁を用いて肺門に沿うように約 1 cm 間隔に冠状切断した。一部は矢状切断を行った例もある。スライスした後の肺動脈内に充満された硫酸バリウム溶液は、ゼラチンにより固定されているため流出はしない。

撮影に際しては各スライスをフィルム上に置いて軟 X 線撮影をした。装置はアコマ社の軟 X 線撮影装置(MxR-150-3 P)を用い、フィルム片面乳剤の微粒子フィルム(Kodak, Min-R)を使用した。スライス後の伸展固定肺の切断面はまだホルマリン液でぬれてい

るため、軽くガーゼでふき取り、フィルムカセットのよごれを防ぐためにロスフィルムの上に置き、それをフィルムカセットの上のせて撮影した。撮影条件は1 cm厚のスライスで、25~36 kV, 10~32 mAs, フィルム~焦点距離60 cmである。現像は自動現像とした。腫瘍の存在するスライスは、さらに薄いスライス(約5 mm厚)にして軟X線撮影することもあった。観察にあたっては光学的拡大法を用いた。

3) 腫瘍最大割面における腫瘍内肺動脈の面積比率の算出

スライスした伸展固定肺の腫瘍部分の病理組織標本を作製したうち11例に対し腫瘍全体が含まれるように低倍率顕微鏡写真を腫瘍最大割面部で撮った。これを方眼紙上にプロットし、腫瘍最大割面における腫瘍総面積を、升目法にて方眼紙1 mm²単位で測定し、これをAとした。

次いで同じ割面において造影剤が注入されており、かつ光顕的に肺動脈分枝と判断したものの分枝の割面面積を1 mm²単位で集積し、その総和をBとした。す

なわちBは肺動脈分枝割面面積の総和として表されることになる。

以上より $B/A \times 100 = X\%$ で腫瘍に対する肺動脈の関与度の指標とし、検定材料とした。

結 果

症例の内訳、病理診断、術前肺動脈造影所見などをTable 1に示した。

1. 手術前肺動脈造影像

術前肺動脈造影が施行されたのは、手術切除肺の肺動脈 microangiography を作製した16例中14例である。造影所見は、濃染が腫瘍全体に及んでいたもの10例で、うち9例では濃染の程度は全体に淡く、かつほぼ均一な濃染像が血管造影実質相から静脈相にかけて認められた(Photo 1)。残りの1例も全体にやや淡く濃染がみられ、特に肺末梢側では濃く染まっていた。組織学的には10例全例ともに中高分化型肺癌であった。

Table 1 List of the cases

Case	No.	Age	Sex	Site	Size (cm) of the lesion on the simple X-P	Histology	Pre-operative pulmonary angiography brushing	Brushing localization
1.	W.M.	71	M	L.S	3.5×3.5	Adenocarcinoma	+	Brushing in toto
②.	H.Y.	59	M	R.S	2.5×2.0	Adenocarcinoma(W/D)	+	Brushing in toto
③.	I.Y.	50	M	R.S	3.0×2.5	Adenocarcinoma(W/D)	++~##	Brushing in toto and dense especially in the periphery
4.	M.H.	53	M	R.S	1.0×1.0	Adenocarcinoma(W/D)	+	Brushing in toto
5.	T.M.	39	M	R.S	2.0×1.8	Adenocarcinoma(W/D)	+	Brushing in toto
⑥.	H.M.	71	F	L.S	2.5×2.0	Adenocarcinoma(P/D)	-	
7.	N.T.	39	M	R.S	3.0×3.0	Adenocarcinoma(M/D)	++	Brushing in toto
⑧.	N.H.	70	M	R.S	3.2×3.0	Adenocarcinoma(M/D)	Angiography (-)	
⑨.	T.T.	68	M	R.S	2.1×2.0	Squamous cell carcinoma (M/D)	+	Brushing in toto
⑩.	S.T.	73	M	R.S	3.0×2.2	Squamous cell carcinoma (W/D)	++	Brushing in toto
11.	S.C.	74	F	L.S	3.4×2.0	Squamous cell carcinoma (W/D)	+	Brushing in toto
⑫.	Y.S.	54	M	L.S	2.0×1.5	Undifferentiated carcinoma (large)	+	Only the periphery is brushing
⑬.	H.F.	73	F	R.S	3.2×2.7	Undifferentiated carcinoma (large)	Angiography (-)	
⑭.	I.G.	66	M	R.S	2.5×2.0	Undifferentiated carcinoma (small)	+	Only the periphery is brushing
⑮.	S.Y.	68	M	R.S	3.0×3.0	Alveolar cell carcinoma	++	Brushing in toto
⑯.	A.K.	55	F	R.S	1.5×1.5	Alveolar cell carcinoma	+	Brushing in toto

○; rate of pulmonary artery area in tumor area

濃染が偏在性にみられたものは3例で、濃染は主に肺末梢側に存在していた。これらの2例は低分化型肺癌 (Photo 2), 1例は高分化型肺癌であった。

濃染のみられなかった1例は低分化型肺癌であった。

2. 肺動脈 microangiography の検索結果

切除肺の肺動脈 microangiography を作製し、検討に耐えうる16例 (年齢は39~74歳, 平均61.4歳) に対し microangiography の観察検討を行った。まず、腫瘍を含む割面全体の観察では、中高分化型腺癌の7例中6例に腫瘍周辺部組織より腫瘍中心に向かう肺動脈の集束像がみられた。集束像の範囲はまちまちで、4例ではその影響が亜区域までに及んでいた。したがって集束範囲と腫瘍径ないし腫瘍の発育程度との関係には一定の傾向がみられなかった。切除切片からは胸膜陥入像も全例に認められた (Photo 3)。

次に腫瘍自体の microangiography 像の観察では、中高分化型腺癌7例中6例で腫瘍の辺縁にはかなり豊富な血管が認められ、これらから腫瘍中心部に向かう多くの血管が認められた。しかし腫瘍中心部の血管は腫瘍周辺部肺動脈像と比較しても粗であった。また、腫瘍内部には通常の肺動脈とは異なった、比較的太く蛇行した血管を数本認めた例があった (Photo 4B)。他の1例では先の6例と異なり、腫瘍周辺部の血管集束像、および胸膜陥入像が認められなかったものの、腫瘍辺縁には極めて豊富な血管の集簇がみられ、中心部の血管はやや粗であったが、他の6例に比較すれば豊富であった。興味あることに、この例では腫瘍周囲に halo を思わせる比較的血管の粗な部分が認められた (Photo 5)。

低分化型腺癌1例では、腫瘍周辺部組織の肺動脈血管の集束像、および胸膜陥入像は認められず、腫瘍周辺部組織の血管に対しては圧排性であった。腫瘍内血管は全体に細く粗であった (Photo 6)。

扁平上皮癌 (中高分化型) の3例中2例では、腫瘍辺縁から腫瘍中心部に向かう微細な血管に富むも、腫瘍周辺部組織の血管には集束像、圧排像はほとんど認められなかった (Photo 7)。他の1例では、腫瘍全体にわたる比較的豊富な血管像がみられた (Photo 8B)。3例ともに腫瘍中心部の血管はやや粗で、中高分化型腺癌のそれとの比較では豊富であった。腫瘍内にはやや太く蛇行した血管が数本みられ、肺癌のそれとの比較ではやや細かった。

未分化癌 (大細胞癌2例) の microangiography の観察では、腫瘍周辺部の肺動脈より腫瘍内に入る極めて粗で細い血管を認めるも、腫瘍全体では乏血管性であった。一方、腫瘍周辺部血管に対しては一部圧排像を認めるも集束像はみられなかった。中心部の壊死部と思われる部位には造影剤の貯留を認めた (Photo 9)。

小細胞癌 (1例) でも、大細胞癌例とほとんど同じように腫瘍全体には乏血管性でわずかに細い血管を認めた。腫瘍周辺部血管に対しては圧排像は認めるも集束像、および胸膜陥入像は認められなかった。未分化癌の3例ではともに腫瘍周辺部組織の血管の走行や位置関係は比較的保たれてはいるが、一部圧排像もみられた。腫瘍組織内への肺動脈分枝の関与は、極めて乏しかった (Photo 10B)。

一方、肺胞上皮癌 (2例) では、腫瘍周辺部組織より腫瘍自身に向かう血管の集束像が軽度認められ、腫瘍全体に及ぶ極めて密な血管網もみられるも、腫瘍内の血管の集束像は明確には認められなかった (Photo 11B)。

Photo 4 は症例2の高分化型腺癌例で、Photo 4A は術前肺動脈造影 (PAG) の実質相であり、腫瘍に一致して淡い濃染がみられ、Photo 4B はその切除肺の肺動脈 microangiography で、豊富な肺動脈の腫瘍中心部に向かう集束像および腫瘍内部の太く蛇行した血管を認めた。Photo 4C は切除固定肺の腫瘍割面、Photo 4D は腫瘍最大割面における低倍率病理標本写真上で腫瘍境界線を引き、腫瘍内肺動脈をマーキングしたものである。Photo 4E は腫瘍の病理所見を示す。

Photo 8 は症例10の高分化型扁平上皮癌例で、Photo 8A の PAG の実質相で腫瘍に一致した淡い濃染がみられ、Photo 8B で腫瘍全体にわたる豊富な肺動脈像がみられる。Photo 8C は腫瘍割面、Photo 8D は低倍率、Photo 8E は高倍率病理所見を示す。

Photo 10 は症例14の小細胞癌例で、Photo 10A の PAG では腫瘍の濃染像はみられなく、Photo 10B でも腫瘍内の肺動脈は極めて乏しい。Photo 10C はその腫瘍割面、Photo 10D は低倍率、Photo 10E は高倍率病理所見を示す。

Photo 11 は症例16の肺胞上皮癌例で、Photo 11A の PAG でわずかに腫瘍に一致する濃染を認め、Photo 11B では腫瘍全体に及ぶ密な血管網が認められる。Photo 11C, D, E はそれぞれ、腫瘍割面、低倍率、高倍率病理所見を示す。

Fig. 1 Rate of pulmonary artery in tumor $\frac{\text{artery area}}{\text{tumor area}}$ (%)

W/D; well differentiated

M/D; moderately differentiated

BAC; bronchiolo-alveolar carcinoma

3. 腫瘍最大断面の腫瘍内肺動脈面積比率

肺動脈の腫瘍への関与の度合いを知るために、腫瘍の最大断面における腫瘍面積と腫瘍内肺動脈分枝の面積総和の面積比率を、肺動脈 microangiography を施行した 16 例中 11 例に対し算出し、その結果は Fig. 1 に示した。

高分化型腺癌では面積比率は平均 6.3%，中分化型腺癌では 4.9%，低分化型腺癌では 0.6% であった。

肺胞上皮癌における平均面積比率は 4.9% であった。

扁平上皮癌高分化型では 6.2%，中分化型では 4.2% であった。

大細胞癌の平均面積比率は 1.2% であった。

小細胞癌のそれは 1.3% であった。

中高分化癌の平均面積比率は 5.3%，未分化癌の平均は 1.1% であり、明らかに数値上差異がみられ、中高分化癌では肺動脈分枝の癌腫への関与が高く、未分化癌ではその関与は低かった。

考 察

肺組織は気管支動脈系と肺動脈系の二つの血管系の支配を受けている。気管支動脈は主に気管支、間質組織系の栄養血管であり、したがって肺疾患において栄養血管としての役割を果たす場合が多い。

肺癌における気管支動脈の関与についての研究は比較的古く、1938 年 Wright¹⁾および Wood and Miller²⁾

の、肺癌の栄養動脈としての気管支動脈に関する研究報告を初めとする。気管支動脈造影法の臨床的応用は 1960 年代初めよりみられ、Cliffon ら¹⁰⁾の精力的な研究がみられるが、本法が急速に普及したのは Viamonte⁴⁾による選択的造影法の開発以降である。

一方肺動脈は肺胞でのガス交換のほか、肺胞や胸膜などの栄養をつかさどることから、ある種の肺疾患や、疾患の存在部位によっては栄養血管となりうることが知られている。肺癌における肺動脈の関与については、1967 年 Milne⁵⁾が 18 例の原発性肺癌患者の屍体または切除肺の肺動脈に造影剤を注入することによって、microangiography を作製し検討を行っている。それによれば、14 例に肺動脈から腫瘍組織への血流の存在を認め、肺癌が肺動脈にても栄養されていることを初めて確認した。しかしながら、これら 14 例における術前の肺動脈造影では、腫瘍に一致した部位の腫瘍血管や濃染は認められなかったとしており、その理由として、①腫瘍栄養血管と証明するに足る十分な選択的肺動脈造影が行われなかったとする手技上の問題、② Elliott ら¹¹⁾が指摘するように、腫瘍血管は径が小さくしかも複雑な屈曲蛇行を示すために血管抵抗が大きい。したがって造影剤が正常血管のほうに流入しやすいこと、③ X 線管焦点の大きさのための腫瘍血管を十分に描出するには困難を伴う機械上の問題、以上の三点を指摘している。確かに技術的な問題として、現在の撮影装置では径 20～100 μ の血管の描出は不可能に

近いと言える。しかし腫瘍濃染像として描出することは必ずしも困難とは言えない。事実小森ら^{8,9)}はカフ付きカテーテルあるいはSwan Ganz カテーテルによる選択的肺動脈造影にて濃染例を供覧している。一方肺動脈造影に断層撮影を組み合わせた方法¹²⁾や拡大肺動脈造影法¹³⁾を用い、肺癌における組織型の違いによって特徴ある濃染像が得られたとの報告もみられている。

今回われわれが行った 14 例の術前肺動脈造影では、いずれもカテーテル先端を病側の主肺動脈にとどめ、超選択的とはせずに造影を行ったその理由は、まず選択的にカテーテルを進めすぎることによって、もしスバスムスを引き起こせば、濃染像が得られにくくなると考えたこと、次に造影剤注入に伴う咳嗽を避けることおよび腫瘍の発育程度によっては複数の肺動脈により栄養されていることもあったと考えたことによる。超選択的造影が行われなかったことにより、全体に濃染の程度は小森ら^{8,9)}の症例に比較すれば弱いものであると考えられた。しかしながら詳細に血管像を観察した結果、中高分化型腺癌 2 例、高分化型扁平上皮癌 1 例、肺胞上皮癌 1 例の計 4 例では他よりややはっきりした濃染像がみられ、低分化型肺癌ではほとんど濃染がみられないという、造影所見上の差異を得ることができた。つまり組織型の違いによる肺動脈像の特徴ある pattern は認められなかったものの、分化度の違いによる濃染程度の差は明らかであるとの結果が得られたことになる。

次に切除肺の肺動脈 microangiography を検討してみると、中高分化型腺癌では腫瘍周辺部のかかなり広範囲な非癌区域より腫瘍中心に向かって集束し、腫瘍に達する肺動脈の集束像を認める。また腫瘍辺縁からも中心部に向かって集束し、周辺部肺動脈より豊富な血管像を形成するが、中心部は粗な type と、腫瘍周辺部より腫瘍に向かう肺動脈の集束像は認めず、腫瘍外側に乏血管野領域を伴い、腫瘍内には豊富な血管網を形成する二つの type がみられる。前者のほうが圧倒的に多く、これが末梢発生肺癌を代表する型といえる。これらの異なる血管構築を形成する要因として、癌腫の発生の仕方と、進展の仕方の違いが考えられた。辻本ら¹⁴⁾は病理組織学的検索から、末梢発生の分化型腺癌の発育先端に相当する腫瘍辺縁部では、腫瘍細胞は肺胞上皮を置換しながら肺胞内面を覆うように配列し、肺胞壁そのものを間質として発育している場合が多く、粘膜下層は正常に保たれている。中心部に近づくにつれて、粘膜下には間質の増生を伴い様々な程度の

線維化を来たしてくる。中心部は腫瘍細胞はないか、あっても極めて散在性に認められるだけで、間質の増生と線維化が著明となり、高度の収縮を伴った瘢痕様組織となっていると報告している。今回の検討でも、腫瘍辺縁部は肺胞壁を間質として発育していくために、腫瘍周辺組織よりの肺動脈の腫瘍辺縁に達する豊富な血管像がみられ、腫瘍中心部の血管が粗な部分は、瘢痕様組織と考えられ、同部が収縮することによる変化を血管の集束像として投影されているものと考えられた。また、肺動脈の集束像のみられなかった高分化型腺癌 1 例は癌腫の進展様式¹⁵⁾において表層進展が強く現れたものか、肺胞充填型の粘液産生性分化型腺癌^{16,17)}のために肺動脈の網状影が強く現れたものかとも考えられた。一方、低分化型腺癌では腫瘍周辺部より腫瘍に向かう肺動脈の集束像はみられず、また腫瘍内の肺動脈血管は粗であり集束像もみられず、腫瘍周辺部組織の肺動脈に対し圧排性であったが、これは低分化癌は間質の形成が貧弱で増殖が速く、既存の構築を破壊し充実性の胞巣をつくる¹⁸⁾ために肺動脈よりの血管は粗で腫瘍周辺組織に対しては圧排像としてみられたものと考えられた。

扁平上皮癌では、基本的には腫瘍中心部の血管はやや粗で、腫瘍辺縁から腫瘍中心部に向かう微細な血管に富むものの、中高分化型腺癌ほど集束性は強くなかった。末梢発生の扁平上皮癌は充実性の胞巣を作り周辺肺組織に対し圧排性発育を示す¹⁹⁾といわれており、今回の症例でははっきりとした圧排像を示す例はなかったものの、腫瘍内血管像が腺癌のそれにやや似ていたのは、末梢発生の扁平上皮癌の増殖様式が、腺癌の増殖様式のそれに一致^{16,18)}しているためとも考えられた。

未分化癌（大細胞癌、小細胞癌）では、腫瘍内の肺動脈血管は微細であり粗であり集束像はみられず、腫瘍中心部は壊死巣であった。腫瘍周辺部組織の肺動脈に対しては圧排像を認めた。大細胞癌については、その超微形態学的、機能的観察の結果、その多くが低分化型腺癌や扁平上皮癌と同様の発生過程を経る^{16,19)}ために、肺胞を圧排、破壊するような進展を示す低分化型腺癌のように、腫瘍周辺組織に対しては圧排像を、腫瘍内では粗な血管像であったと考えられた。低分化癌細胞は壊死になる傾向が強い^{16,19)}ため、腫瘍径が小さくても中心部壊死がみられたと考えられた。また小細胞未分化癌では発生母細胞として気管支上皮、気管支腺上皮に存在する Kultschitzky 細胞が推定されて

いる²⁰⁾。したがって当初から気管支動脈系の関与が肺動脈系に比し明らかに優位であると思われる。あるいは小細胞癌の末梢腫瘍型では、気管支動脈系との関与が少なく、腫瘍周辺組織を圧排するように発育している²¹⁾ために、両血管系ともに腫瘍への関与が少なく、圧排性に発育が早いために腫瘍中心部に壊死を来たしやすなどが考えられ、これらの要因が肺動脈 microangiography の結果に結びついたのかも知れない。

肺胞上皮癌は、本来肺動脈系より栄養されているとする説が多く^{18,22,23)}、われわれの症例でも腫瘍内に豊富な血管網が認められた。肺胞上皮より発生した腫瘍が既存の肺胞壁を基質として増殖し、気管支壁へ侵襲する性質が少なければ^{24,25)}、気管支動脈系の関与がないうまに増殖することはむしろ当然なのであろう。

以上各組織型の肺動脈の microangiography を検討したかぎりでは、肺胞上皮癌の腫瘍内血管網が最も密であり、次いで中高分化型腺癌、扁平上皮癌の順であった。しかし後二者の差ははっきりしない場合もあった。これに対し低分化癌の腫瘍内血管網は前三者に比し明らかに粗な血管網を示していた。中高分化型腺癌では、腫瘍周辺部の血管の集束像、胸膜陥入像を認める場合が大多数であり、低分化癌は、腫瘍周辺組織に対して圧排性発育が著明であった。このような組織型による基質の性状の異なりが、血管造影像に投射された結果、それぞれの形態に応じた pattern を呈したものと思われる。一方では、組織型とは関係なく腫瘍が末梢にあればあるほど単純に肺動脈の分布領域は広くなるとの意見もあり^{5,26,27)}、このことを考慮すれば今回の症例はすべて末梢発生の小型肺癌であったことから肺動脈が栄養血管としてかわりやすい発生部位に加えて、腫瘍の進展様式、組織型、分化度、増殖の程度等が要因となって、肺動脈の関与に違いが生じたであろうことは容易に想定できる。これらの症例がさらに増殖が進んだ場合には、肺動脈系と気管支動脈系との関与がどう変わっていくのかは、抗癌剤動注療法の適応にも関連してくる興味深い問題である。

ところで、気管支動脈循環の研究では、正常肺において気管支動脈系と肺動脈系との吻合が存在することは認められている。一方腫瘍内においてもこの吻合が存在することは確認されている²⁸⁾。以上のことにより、当然考慮せねばならない問題として、今回の肺動脈 microangiography を読影する際にも観察された病変部の血管像の中には、吻合を介して気管支動脈系末梢枝が造影されているのではないかと疑問も当然生じ

てくる。しかし、Milne⁵⁾も述べているように、気管支動脈の microangiography を行う際、造影剤を注入するには約 150 mmHg の注入圧が必要であるため、肺動脈の造影剤注入圧の 50 mmHg では理屈からも気管支動脈系を満たす注入圧としては不十分であること、末梢吻合部の血流量はわずかであること²⁹⁾、少なくとも手術前の気管支動脈造影で腫瘍に分布する像がほとんど得られていない例もあることから、今回の病変部血管は肺動脈末梢枝と判断してさしつかえないとの結論に至った。

末梢型肺癌における肺動脈系の関与に関する程度を、客観的に組織別に評価するに数値で表す試みとして腫瘍最大断面における腫瘍の面積と腫瘍内肺動脈分枝の面積総和との面積比率を算出し、これを肺動脈系の腫瘍に対する関与の指標とした。このような試みは過去文献上見当たらないが、著者の結果では分化度の違いにより明らかな差異がみられ、特に高分化型ほど肺動脈の関与が高く、切除肺の肺動脈 microangiography の所見とよく一致した。この結果が治療面においても、選択的肺動脈内抗癌剤注入法の有効性⁷⁻⁹⁾を積極的に支持するものと考えられた。

以上末梢型肺癌において、肺動脈血管影上に組織による差異が反映されるか否かの検索を切除肺の肺動脈 microangiography 手技を用いて試みた。肺動脈血管影上にみられるのは癌腫の性状にすぎず、例えば高分化型腺癌における癌腫周辺部より腫瘍に向かう肺動脈集束像は癌腫の収縮瘢痕を反映していると考えられるし、未分化癌のように充実性の増殖を呈するものは腫瘍周辺組織に対し圧排像を示すと考えられ、したがって組織型別の肺動脈血管影の特徴はこれらの種々の性状の総合のうえになりたっていることを考え合わせると、肺動脈血管影上に現れた特徴を詳細に読影していけば癌腫の性状が推測され、ある程度まで組織型を知りうる可能性がある。

肺癌における胸部 X 線写真像や、断層像の解析、喀痰細胞診、経気管支鏡的擦過診、経皮的生検法等の診断法や、さらに最近の ME の発達によるゼロトモグラム、FCR、DSA³⁰⁾、高性能 CT による thin slice dynamic CT³¹⁾等の新しい方法を取り入れた、診断法の組み合わせの進歩は著しい、しかしこれらの検査法でも埋められない部分が残されており、癌腫の性状等が X 線写真上に読み取れる選択的肺動脈造影法はこの部分を補足しうるし、診断のみならず治療にも有用と考えられた。さらに検査法の改良や ME と組み合わ

せることにより、より詳細で明瞭な血管像の得られるような装置の開発が不可欠であると結論された。

結 論

末梢型肺癌に対して肺動脈系の関与の程度を知るために、径 3.5 cm 以下の切除肺癌 16 例において肺動脈の血管構築の検討を行い、以下の結論を得た。

1) 選択的肺動脈造影所見上では、肺癌の組織型の違いによる差異ははっきりしないものの、分化度の違いによりある程度、差異は認められた。

2) 肺動脈 microangiography では、肺癌の組織型、分化度の違いにより、癌腫の性状等を反映した特徴ある pattern が認められた。

3) 腫瘍最大断面における腫瘍内肺動脈面積比率は、中高分化型腺癌では平均 5.8%，肺胞上皮癌 4.9%，中高分化型扁平上皮癌 5.2%，未分化癌 1.2%，低分化型腺癌 0.6% と、分化度により差が認められた。

4) 末梢型肺癌への肺動脈の関与は、中高分化型腺癌が最も高く、以下肺胞上皮癌、高分化型扁平上皮癌の順で、未分化癌との間には明らかに差がみられた。

5) 中高分化型腺癌では、腫瘍周辺部の肺動脈の集束像、胸膜陷入像がみられ、比較的豊富な肺動脈の腫瘍への関与が認められた。

6) 中高分化型扁平上皮癌では、腫瘍周辺部の肺動脈の変化は少ないも、肺動脈の腫瘍への関与は高かった。

7) 低および未分化型肺癌は、腫瘍周辺部の肺動脈を圧排し、肺動脈の腫瘍への関与は極めて乏しかった。

8) 治療面において、末梢小型肺癌の中高分化癌に対する PAI は合理的と考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究に終始適切な御指導、御協力を賜りました日本医科大学放射線医学教室本多義助教授ならびに教室員各位に深く感謝致します。また多大な御協力を賜りました日本医科大学胸外科小泉潔助手ならびに日本医科大学第 1 病理学教室員各位に深く感謝致します。

なお、本論文の一部は第 44 回日本医学放射線学会総会(1985 年 4 月、鹿児島)、第 16 回国際放射線会議(1985 年 7 月、ホノルル、U.S.A.)、第 53 回日本医科大学医学会総会(1985 年 9 月、東京)、第 45 回日本医学放射線学会総会(1986 年 4 月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Wright, R.D.: The blood supply of abnormal tissue in the lungs. *J. Pathol. Bacteriol.*, 47, 489~499, 1938.
- 2) Wood, D.A. and Miller, M.: The role of the dual pulmonary circulation in various pathologic conditions of the lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 7, 649~670, 1938.
- 3) Seldinger, S.L.: Catheter replacement of the needle in

- percutaneous arteriography; A new technique. *Acta Radiol. [Diagn.] (Stockh.)*, 39, 368~376, 1953.
- 4) Viamonte, M.: Selective bronchial arteriography in man; Preliminary report. *Radiology*, 83, 830~839, 1964.
- 5) Milne, E.N.C.: Circulation of primary and metastatic pulmonary neoplasms; A postmortem microarteriographic study. *AJR*, 100, 603~619, 1967.
- 6) 岩喬, 渡辺洋宇, 小森吉晴, 佐藤日出夫, 龍村俊樹: 進行性肺癌の外科治療: 癌性胸膜炎に対する外科的治療. *胸部外科*, 30, 656~662, 1977.
- 7) 尾形利郎, 米山武志, 成毛龍夫, 河井敏幸, 土屋良介, 雨宮雷太, 末樹恵一: 肺腫瘍: Regional arterial infusion therapy for lung tumor. *癌と化療*, 1, 921~926, 1975.
- 8) 小森吉晴, 山田哲司, 船木芳則, 渡辺洋宇, 岩喬: 肺癌に対する動注化学療法の効果. *癌の臨*, 24, 1191~1196, 1977.
- 9) 小森吉晴: 肺癌に対する制癌剤局所投与法に関する研究. *日外会誌*, 79, 364~381, 1978.
- 10) Clifton, E.E. and Mahajan, D.R.: Technique for visualization and perfusion of bronchial arteries; Suggested clinical and diagnostic applications. *Cancer*, 16, 444~452, 1963.
- 11) Elliott, F.M. and Reid, L.: Some new facts about the pulmonary artery and its branching pattern. *Clin. Radiol.*, 16, 193~198, 1965.
- 12) 佐古正雄, 山口三男, 坂本一夫, 内田常雄, 織部和宏, 梶原康正, 河野通雄: Drip infusion tomography; Chest. *断層撮影法研究会誌*, 3, 21~24, 1975.
- 13) 鈴木謙三, 竹川鉦一, 高橋元一郎, 高橋正樹, 石橋忠司, 鹿野信吾: 拡大肺動脈造影法による肺末梢結節状陰影の診断. 第 41 回日本医学放射線学会学術集会, 東京, 1982-03, *日医放線会誌*, 42 (臨増), 21, 1982.
- 14) 辻本兵博, 鈴木明: 末梢発生性腺癌の進展と予後. *臨科学*, 13, 1238~1246, 1977.
- 15) 鈴木明, 中村光成, 夏井坂徹: 早期肺癌 X 線像解析のために: とくに末梢発生性肺癌について. *臨放線*, 24, 612~623, 1979.
- 16) 下里幸雄: 肺癌: その組織発生, 分化, 予後因子について. *日病理会誌*, 72, 29~57, 1983.
- 17) 江口研二: 腫瘍径 1.5cm 以下の切除腺癌の臨牀像: 小型腺癌診断の問題点. *肺癌*, 25, 407~413, 1985.
- 18) 鎗田努, 小林延年, 岡本達也, 大岩考司, 佐藤展将, 香月秀雄: 肺癌における気管支動脈の形態学的所見. 第 II 編 組織型との関係. *肺癌*, 15, 105~116, 1975.
- 19) 下里幸雄, 鈴木明: 肺癌(I~III). *臨牀病理シリーズ*, 臨外, 27, 4~21, 1972.
- 20) Bensch, K.G., Corrin, B., Pariente, R. and Spencer, H.: Oat-cell carcinoma of the lung; Its origin and relationship to bronchial carcinoid. *Cancer*, 22, 1163~1172, 1968.
- 21) 江口研二: 肺小細胞性未分化癌の X 線像: 切除症例を中心とした考察. *臨放線*, 24, 657~667, 1979.
- 22) 下里幸雄, 馬場謙介, 尾形利郎, 成毛龍夫: マイトマイシン C 気管支動脈内投与症例の臨牀病理学的検討. *肺癌*, 11, 321~332, 1971.
- 23) Jonac, A.M. and Carrington, C.B.: Vascular pattern in primary and secondary pulmonary tumors in the dog. *Am. J. Pathol.*, 56, 79~87, 1969.
- 24) Sherwin, R.P. and Laforet, E.G.: The enigma of bronchiolar carcinoma. *Dis. Chest*, 43, 504~512, 1963.
- 25) Meyer, E.C. and Liebow, A.A.: Relationship of inter-

Plate (1)

Plate (2)

Plate (3)

Plate (4)

Plate (5)

Plate (6)

stitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer*, 18, 322~351, 1965.

- 26) Botenga, A.S.J.: Selective Bronchial and Intercostal Arteriography. Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.
- 27) 隈崎達夫, 三谷原重雄, 大矢徹, 田島広之, 齊藤了一, 細井盛一, 川本雅司, 菅原謙三: 肺動脈造影による肺癌の濃染; microangiography との対比. 臨放線, 28, 77~82, 1982.
- 28) Hayek, H.: Die Menschliche Lunge. 2., erg. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, 1970.
- 29) 村田喜代史, 伊藤春海, 藤堂義郎, 鳥塚莞爾, 伊藤剛, 金岡正樹, 古田睦広, 西田寿男, 浅本仁: 気管支動脈循環の血管構築. 臨放線, 29, 941~948, 1984.
- 30) 佐藤昭俊, 永井完治, 鬼頭隆尚, 小林寿光, 河村一太: 肺癌に対する FCR を用いた Digital Subtraction Pulmonary Angiography の評価. 第27回日本肺癌学会総会, 東京, 1986-10, 肺癌, 26, 600, 1986.
- 31) 栗山啓子, 梶田明義, 藤野保定, 児玉憲, 土井修, 宝来威, 松田実, 建石龍平: 末梢部小型肺癌に対する Thin Slice CT の有用性. 第27回日本肺癌学会総会, 東京, 1986-10, 肺癌, 26, 481, 1986.

Legends

- Photo 1 Selective left pulmonary arteriography on a patient with well differentiated adenocarcinoma (case no. 1). A remarkable stain of the contrast medium is observed in the tumor lesion (arrows).
- Photo 2 Selective left pulmonary arteriography on a patient with large cell carcinoma (case no. 12). The stain of the contrast medium in the tumor is not remarkable (arrows). No abnormal changes can be seen in arterial and parenchymal phases.
- Photo 3 Pulmonary arterial microangiography (PAM) of resected lung with well differentiated adenocarcinoma. Small vessels converge toward the tumor. A remarkable neovascularity is well observed in the tumor's marginal region. The center of the tumor is rather hypovascular.
- Photo 4 Pre-operative pulmonary arteriography (A), microangiography (B) of resected lung and macro (C) and microscopic (D, E) specimens on a patient with well differentiated adenocarcinoma.
A; A tumor stain is observed even in an early phase of arteriography (arrows).
B; PAM demonstrates small arteries converging towards the tumor, in which the tumor.
C; Resected specimen shows carcinoma and pulmonary artery filled with barium.
D; Low-power photomicrograph. Pulmonary arteries (black spots) are located at the periphery of the tumor (bordered by black line).
E; High-power photomicrograph shows well differentiated adenocarcinoma.
- Photo 5 PAM on a patient with well differentiated

adenocarcinoma (case no. 3). There is a strong hypervascularity in the tumor. A halo like area is seen adjacent to the tumor's surface which presumably is suspicions of edematous change.

- Photo 6 PAM on a patient with poorly differentiated adenocarcinoma (case no. 6). Almost no vessels are observed within the tumor.
- Photo 7 PAM on a patient with well differentiated squamous cell carcinoma. A hypervascular condition is well recognized in the carcinoma area. Many small vessels converge even toward the central part of the tumor.
- Photo 8 A case of well differentiated squamous cell carcinoma.
A; An early phase of pulmonary arteriography demonstrates hypervascular tumor mass (arrow).
B; PAM demonstrates remarkably hypervascularized tumor mass (arrow).
C; Resected specimen shows lobulated carcinoma and pulmonary arteries filled with barium.
D; Low-power photomicrograph. Many pulmonary arteries (black spots) are observed in the tumor (black line bordered area).
E; High-power photomicrograph. Well differentiated squamous cell carcinoma.
- Photo 9 PAM on a patient with a large cell carcinoma. There is almost no barium filled pulmonary arteries in the tumor.
- Photo 10 A case of small cell carcinoma.
A; Pulmonary arteriography demonstrates hypovascular tumor mass (arrows).
B; PAM demonstrates that neovascularity is not dominant (arrow).
C; Resected specimen. Barium filled pulmonary arteries are observed in the peripheral region of the tumor.
D; Low-power photomicrograph. Pulmonary arteries (black spots) are located at the periphery of the tumor (bordered by black line).
E; High-power photomicrograph. Small cell carcinoma.
- Photo 11 A case of alveolar cell carcinoma.
A; Selective right pulmonary arteriography. The neovascularity is not dominantly visualized in the tumor (arrows).
B; PAM demonstrates relatively hypervascularized tumor (arrow).
C; Resected specimen shows carcinoma and pulmonary artery filled with barium.
D; Low-power photomicrograph. A number of small pulmonary arteries are observed in the carcinoma area.
E; High-power photomicrograph. Alveolar cell carcinoma.

(受付: 1989年1月13日)