

悪性腫瘍の末梢神経侵襲

——付・頭頸部の悪性腫瘍について

北 野 元 生

鹿児島大学歯学部 口腔病理学講座

Abstract

An exhaustive revision of the studies regarding peripheral nerve invasion by malignant tumors was done.

The physio-anatomically specialized structure of the peripheral nerves with highly developed diffusion barrier system, dependent upon the perineurium and the endoneurial blood vessels, is a very important pathway for tumor invasion and growth. The peripheral nerves contribute to the local invasion of the tumors and also to the spread of the tumors to the distant locations, such as the central nervous system.

Additionally, the analysis of 103 autopsy cases of head and neck tumors regarding peripheral nerve invasion was done.

Key words

Peripheral nerve(s), Perineurium, Endoneurium, Diffusion barrier, Transneural tumor spread

I. はじめに

悪性腫瘍の末梢神経侵襲についての最初の記載は Cruveilhier (1842)¹⁾によると言われる。その後 Ernst (1905)²⁾は末梢神経の神経束周囲のリンパ管が悪性腫瘍の進入路として大事であると述べた。今では彼の言う神経周囲リンパ管は神経周膜であることが明らかにされているが、神経周囲リンパ管の存在は長く形態学者に信じられて来た。Jantzer (1930)³⁾の悪性腫瘍の末梢神経向性についての論文は重要である。彼はその中で悪性腫瘍はむしろ末梢神経を好んで侵すのではないかとの示唆を述べている。Warren ら (1936)⁴⁾は前立腺癌では末梢神経侵襲は高頻度にみられ鑑別診断に極めて重要な出来ごとであると言っている。Seefeldt ら (1943)⁵⁾は直腸癌で末梢神経侵襲のある例ではそれが

みられない例に比べて2.5倍もの局所再発の危険性が高いことを記した。

口腔を含めた頭頸部の悪性腫瘍では、腫瘍の発生部位が頭蓋や脳に近い^{おとがい}ため特に注目を集めていた。Neumann (1862)⁶⁾の記載した頤^{おとがい}神経に沿って下顎骨内へ浸潤した口唇癌の症例をはじめとし、多くの検索がされている。また唾液腺の腺様嚢胞癌の末梢神経侵襲についての報告が Quattlebaum (1946)⁷⁾によってされ、以後腺様嚢胞癌は末梢神経侵襲を来しやすいことで注目を引いている。すべての悪性腫瘍は局所の末梢神経に浸潤し、末梢神経は腫瘍の遠隔病巣形成の経路になり得ることを指摘している人も多い⁸⁾。

そこで筆者はまず末梢神経の解剖学的構築および生理学的機能の特異性の上に立って悪性腫瘍の末梢神経

内への侵入，末梢神経内での発育，さらには末梢神経に沿っての進展などについて現在までに明らかにされている事項について述べ，今後に残された問題点などに触れてみたいと思う。

II. 末梢神経系の概要

A. 解剖学的事項⁹⁻¹²⁾

末梢神経には，脳神経と脊髄神経があり，それぞれに付随した脳脊髄神経節と自律神経節が含まれる。

1. 脳脊髄神経節

脳脊髄神経節には，脊髄の後根にある脊髄神経節と，一部の脳神経の途中にある上行性（知覚性，味覚性，聴覚性，平衡覚性など）の神経節，即ち三叉神経節，上・下神経節，膝神経節，らせん神経節，前庭神経節などが属する。これらの神経節は，神経細胞の集合と，それより出入りする神経線維，その間にある結合組織からなる。それぞれの神経細胞は中等大ないし大型で，細胞体のまわりは一層の外套細胞に囲まれている。外套細胞の核は，神経細胞のそれより小さくて，形も不規則である。神経細胞の間には，それから出て複雑に走る神経線維の束や，それを包むシュワン細胞が数多くみられる。

そのほか，線維芽細胞，膠原線維，血管が存在するが，ヘマトキシリン-エオジン染色標本では，線維芽細胞の核とシュワン細胞の核は必ずしも区別が付きにくい。少数の肥満細胞や組織球性細胞がみられる。神経節全体は，神経周膜とよばれる被膜に包まれている。

2. 自律神経節

自律神経節には，交感神経幹を形成する幹神経節，腹部の動脈をとりまく神経叢に混在してみられる椎前神経節，内臓器官の内部や壁にみられる壁内神経節，一部の脳神経に属する副交感神経節などがある。これらのうち交感神経幹にある神経節は大きく，内臓の内部や壁にみられるものは神経叢の中にあって小さい。脳神経に属する副交感神経節とは毛様体神経節，翼口蓋神経節，耳神経節，顎下神経節，舌下神経節である。

自律神経節の神経細胞は，先に述べた脳脊髄神経節のそれと比べて，一般に小さく，形はさまざまで，多極性である。神経細胞の間には神経線維や血管を含む結合組織があり，散在する神経細胞体の間に多数のシュワン細胞や線維芽細胞がみられる。肥満細胞や組織球性細胞も存在する。神経線維は大部分が有鞘無髄で，神経突起は外套細胞の内方で多少迂回したのち外へ出る。神経節のまわりは神経周膜につつまれる。

3. 末梢神経 (Fig. 1)

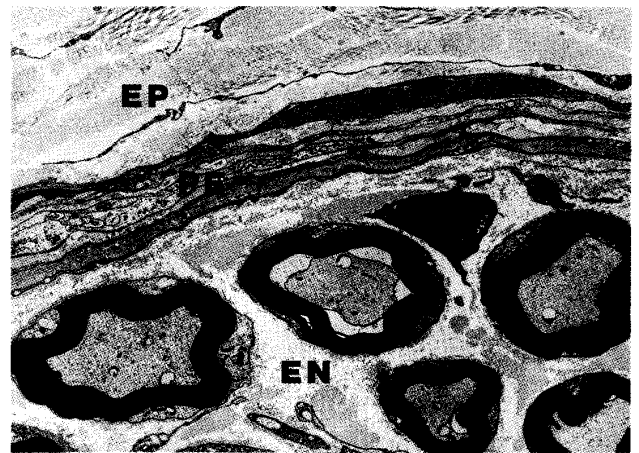


Fig. 1 Part of a cross section of a sciatic nerve from a young adult rat. The nerve fasciculus with an endoneurium (EN) is enveloped by a perineurium (PE) composed of several, concentric laminae of flattened perineural cells. Collagen fibrils are present between the perineural lamellae. The perineurium is surrounded by a dense collagenous epineurium (EP). $\times 3,000$.

末梢神経には，知覚性，運動性，自律性の3種類があり，その終末近くの一部を除くと，一般に前二者は有鞘有髄，後者は有鞘無髄である。それらの神経線維は，一本ずつあるいは数本がひとつのシュワン鞘につつまれ，その外に神経内膜 endoneurium とよばれる細い縦走する膠原線維からなるやわらかい結合組織があり，神経線維をゆるくまとめている。また神経内膜には線維芽細胞や肥満細胞および¹³⁾組織球性細胞¹⁴⁾が見出される。神経内膜の血管については後述する。

神経周膜は知覚性，運動性，自律性末梢神経の神経線維束および神経節を被包している。極めて扁平な多角形の周膜細胞が集まって薄い膜状の層板を形成し，この層板が神経束を円周性に取り囲んでいる。神経周膜は扁平な周膜細胞から作られた層板からなり，層板間には比較的緻密な膠原線維を主成分とする層板間隔が介在している。周膜細胞性層板はその内側と外側の双方から基底膜によって裏打ちされている。基底膜をとくに欠くこともあるが，最外層の層板の外側および最内層の層板の内側の基底膜は一般に極めて良好に発達している。周膜細胞の細胞質の小胞体やミトコンドリアは核周辺に集合する傾向を示し，細胞の辺縁では細胞質の厚みが10 nmにも達しないものがある。一部の

周膜細胞はときにグリコーゲン顆粒を豊富に有する。極めて特徴的なことは、これらの周膜細胞が旺盛な吞飲像 pinocytosis を示し、吞飲小胞に富むことである。

同一層板内の隣接する周膜細胞は交互に指状の小突起を出して嵌合したり、重なり合ったりして発達した tight junction で緊密に接合している。また周膜細胞のあるものはあたかも分枝するように突起を出し、その外側ないし内側に位置する層板の周膜細胞と接合するものもあり、神経周膜は周膜細胞の単純な層板ではないことが視える。しかし一般に坐骨神経などの神経線維束の大きいもので層板はラットで7層、ヒトで15層を数えるが、神経線維束が小さくなるに従い層板の数は減少する。

層板間隙の膠原線維は多くは神経の長軸に沿って配列するが、一部は斜走または円周性に配列している。膠原線維は神経内膜とはほぼ同じく40ないし60 nm の直径を有している。筆者らのラットの坐骨神経での検索によれば、神経周膜と神経内膜の膠原線維はI型コラーゲンが主体であると思われた¹⁵⁾。層板間隙には膠原線維のほか、少量の弾性線維と、極めて少数の線維芽細胞様細胞が存在する。血管もみられる。

このような構築を有する神経周膜の機能は、多数の神経線維を束ね、その内圧を一定に保つことであることは勿論であるが、より重要なことは、これが active diffusion barrier であると考えられていることである^{11,16,17)}。このことは先に述べたように神経周膜が周膜細胞から構築される緊密な層板とそれを裏打ちする基底膜の存在とによって神経線維束を外界の非神経性組織から隔離していること、旺盛な吞飲像が周膜細胞にみられること、および周膜細胞は種々の加糖分解酵素を有し、とくにATPase と creatine phosphatase 活性が高いことなどによる (Fig. 2)。

周膜細胞の命名についてはこれを周膜上皮細胞^{18,19)}や周膜内皮細胞²⁰⁾と呼ぶ人がいるが、形態学的見地からはこの細胞は真の上皮または内皮細胞とは異なっているので、現時点では周膜細胞と呼んでおく。

神経周膜は中枢神経のくも膜および狭義の軟膜に移行し、従って神経周膜は中枢神経の脳脊髄液とひとつづきの体液を容れている。神経周膜はくも膜と同様神経外胚葉性の起源を有し、神経堤から発生すると考えるのが一般的である²¹⁻²³⁾。

神経周膜を外側から包む神経上膜 epineurium は主として神経束の走行に沿って長軸性に配列する直径60ないし110 nm の膠原線維を主体とする緻密な結合組織からなる。太い神経が分枝する部位や、腕神経叢など比

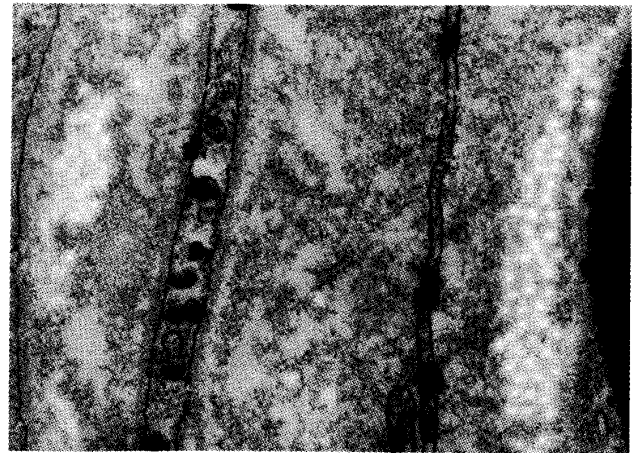


Fig. 2 Perineural lamellae with many pinocytotic vesicles showing an intense ATP-ase activity. A peripheral nerve in the mediastinum of a young adult rat. mATP-ase, $\times 45,000$.

較的太い神経束が集合する部位では神経上膜の一部は脂肪組織などを含み、かなりゆるい結合組織に置きかわることも多い。神経上膜にはかなり太い血管や毛細血管が分布する。神経上膜の膠原線維はI型コラーゲンが主成分である¹⁵⁾。神経上膜は間葉起源であると考えられている²²⁾。

B. Diffusion barrierとしての神経周膜^{11,16)}

既に述べたように神経周膜で最も大事なことは神経線維束にとって diffusion barrier としての機能を果していることである。この事実は種々の物質を用いて実験的に確かめられているが、神経線維束周囲の組織液中に投与された多くの物質は神経周膜に全く浸透しないか、緩慢な速度でしか浸透しない。また神経内膜内に注入した horseradish peroxidase などは神経周膜を通過して神経上膜へ出ることができない。即ち神経周膜が神経の内部環境の恒常性の維持を司っていることが分かる。

神経周膜の透過性については種々の部位で異なっているが、末梢神経の周囲から神経内膜へ通過し得るか否かは物質によっても異なっている。殆ど全く通過し得ないものとして、trypan blue, Evans blue, Congo red, methyl blue, sodium fluorescein, India ink, ferritin, fluorochrome-labeled serum proteins, horseradish peroxidase, cytochrome C, myeloperoxidase などがあげられる。極めて緩徐ながら通過し得るものとして、塩化カリウム、塩化バリウム、塩化カルシウム、choline chloride, glucose など多数のもの

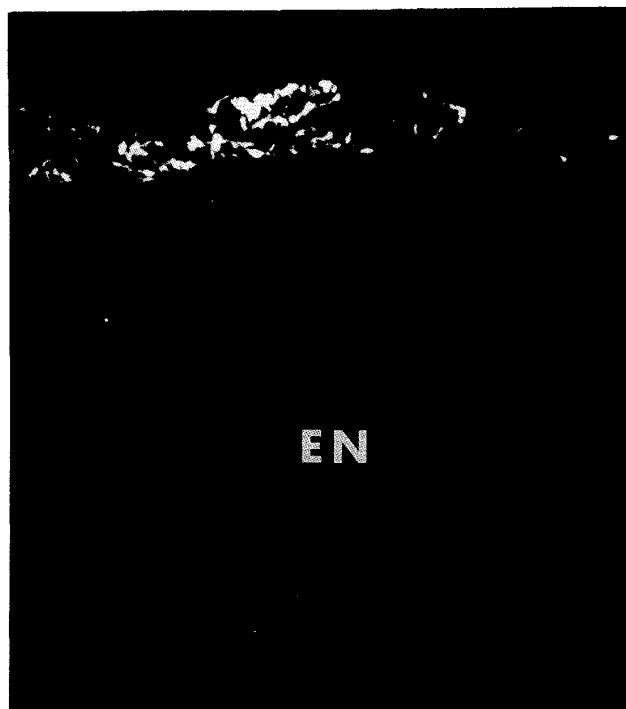


Fig. 3 Part of a longitudinal section of a sciatic nerve from a young adult rat. A fluorescent tracer, Adriacin (ADR) injected around the nerve approximately 15 minutes before, spreads to the epineurium and perineurium, but its diffusion into the endoneurium (EN) does not occur. $\times 150$.

があげられる。これらは、はじめにあげたグループに属する物質より低分子のものである。酵素、二酸化炭素、エタノールなどは容易に神経周膜を通過し神経内膜へ浸透する。一般に用いられている浸潤麻酔薬に対して神経周膜は diffusion barrier になり得ない。ある種の蛇毒や細菌の毒素などに対しても同様である。

かつて、diffusion barrier の機能は神経上膜に属するか神経周膜に属するか、あるいは両者に属するかなどと議論があったが、最近では蛍光色素や電子顕微鏡を用いて、permeability tracer としての物質の局在を確認する方法が開発され、機能部位が神経周膜であることが認められて来た¹⁶⁾。われわれはラットの坐骨神経を用いてアドリアシン (ADR)²⁴⁻²⁶⁾ の透過性について検索した。ADR は赤色の自家蛍光を有し、本物質の局在を知ることは比較的容易である。坐骨神経周囲に注入した ADR は神経周膜の周膜細胞の核を軽度染めたが、決して神経内膜には到達しなかった。しかしあらかじめ坐骨神経の神経周膜に外傷性の損傷を与えておくと ADR は容易に神経内膜へと浸透し、神経線維束



Fig. 4 Part of a longitudinal section of a sciatic nerve crushed 24 hours before. The fluorescent tracer, ADR spreads into the endoneurium (EN) showing a band-like appearance paralleled to the longitudinal axis of the nerve. $\times 150$.

などにも付着するのが認められた (Fig. 3, 4)。

末梢神経の神経周膜の構造と物質の透過性についての研究は成熟した動物の坐骨神経などの大きな神経について行なわれているが、未成熟動物の神経周膜の透過性は成熟動物のそれと異なり物質の透過性は一般に高い。神経周膜の周膜細胞性層板の tight junction が未発達なせいであるかも知れない。また動物の種類によっても異なっていてモルモットでは出生前に神経周膜の diffusion barrier の機能は成熟モルモットと同じレベルに達している。また一般に細い神経ほど、神経周膜の周膜細胞性層板の数は減るが、それに対応して物質の透過性は増して来る。

神経周膜の透過性は histamine, serotonin, bradykinin を与えても血管の透過性と異なり変化しないとの報告がある²⁷⁾。

また神経節は神経周膜を有し、その diffusion barrier の機能は他の末梢神経と同様である。しかし、脊髄根神経などでは神経周膜を有しているにもかかわらず、くも膜下腔に注入した蛍光色素でラベルした血清蛋白

や ferritin などは容易に通過するようである。また、神経筋接合部では全く barrier としての機能はみられない。

C. 末梢神経系の血管およびリンパ管¹⁶⁾

末梢神経の脈管系については比較的多くの研究があるにも拘らず、その構築や生理学的意義などは一般に良く理解されていないようである。

末梢神経はその周囲に分布する比較的大きい動脈から分枝を受けるが、これが栄養動脈である。この栄養動脈は多数の枝にわかれ、吻合しながら神経上膜と神経周膜の血管叢を構成する。神経周膜を貫通した多数の血管は吻合枝を出して神経内膜の血管網を形成する。神経内膜に分布する毛細血管は、主として神経の走行に沿って縦走するが、一部は斜走し、あるものは横断する。

興味深いことに神経周膜の血管が神経内膜に進入する際、ある一定の距離、周膜細胞性層板に包まれたまま進入する (Fig. 5)。このことは中枢神経における Virchow - Robin 腔の構造に類似しているようである。

末梢神経では静脈の分布は動脈の分布に準じていると言われている。

終末部の細くなった部位では、末梢神経内膜は血管を欠いている。恐らくこの部位では神経の栄養や酵素の補給は神経周膜を介して神経上膜やその周辺部からの補給に頼らざるを得ないと思われる。

末梢神経の小血管は他の組織の血管と同様、血管内皮細胞、基底膜、周細胞、平滑筋細胞から形成されている。また、末梢神経の血管の構築や分布は後述する

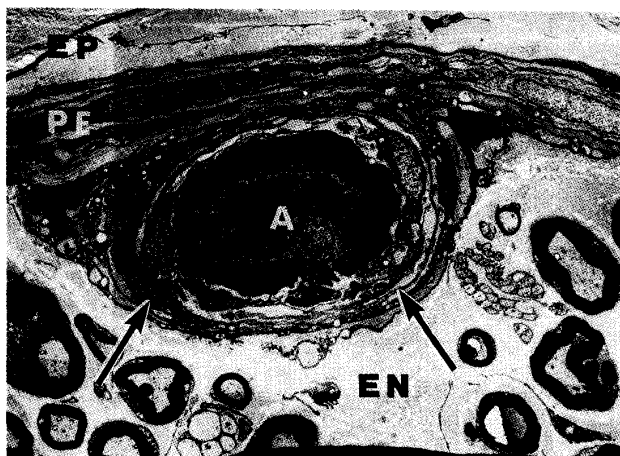


Fig. 5 Part of a cross section of a sciatic nerve from a young adult rat. An arteriole (A) entering the endoneurium (EN) is wrapped in a perineurial sheath (arrows). EP: Epineurium. PE: Perineurium. $\times 1,800$.

ように腫瘍の進展にとって極めて興味深い関連を有するようである。

リンパ管は一般に神経上膜には分布すると考えられている。筆者の観察によれば、多数の太い神経をゆるく束ねる神経上膜の変形した構造物内にはリンパ管は存在し得るが、緻密な膠原線維のみで形成されている末端の神経上膜には明瞭なリンパ管は認められない。

神経周膜を一種のリンパの流通路と考える人がいるが¹⁾、神経周膜がリンパ管と直接連絡があるとの証拠はない。また解剖学的構築上これをリンパ管と呼ぶのは間違っている。神経周膜が固有の真のリンパ管を有するとの証拠もない。

このことについては後に詳しく触れる。

神経内膜は脳脊髄の実質と同様、リンパ管を欠いていると信じられている。

D. 血液-神経関門 blood - nerve barrier^{10,16)}

血管の透過性という用語は血管と組織の間の全ての種類の物質の交換の意味に用いられている。これは物質の化学的構造、大きさ、荷電の有無などが、拡散および吞飲 pinocytosis、能動的輸送 active transport などによって行われる血管壁での物質の通過に大きく関係していることは良く知られている。しかし、末梢神経での血管の透過性についての研究は他の組織や器官、とくに中枢神経などに比べて十分にされているとは言えない。一般には中枢神経において発達している血液-脳関門と同じような機構が末梢神経においてもみられると考えられている。血液-脳関門の多くの研究は trypan blue や Evans blue を静脈内に注射すると多くの実質性臓器が青く染められるにも拘らず、脳と脊髄は全く染め出されないことによって示される。これらの色素は末梢神経系では、脊髄神経節と神経上膜は強染するが、神経内膜は全く染まらないか極めて僅かにしか染まらない。しかし、この染まり方は動物の種類や神経の部位などで異なっている。

蛍光顕微鏡での観察では、蛍光色素でラベルした albumin や γ -globulin を静脈内注射すると、それらは注射後直ちに神経上膜の血管内に出現し、やがて血管外へ浸透して出てくることがわかる。

神経上膜内に分布する血管の内皮細胞間の接合状態は一種の解放状態であり、これは心臓、骨格筋、肺、肝などの血管と同じである。また神経上膜の血管の一部は有窓型の内皮細胞を有している。それ故に蛋白質の一部は容易に神経上膜の血管壁を通過することができる。

静脈注射で horseradish peroxidase を投与して神経



Fig. 6 An endoneural blood capillary (CAP) of a sciatic nerve from a young adult rat. Non-fenestrated endothelial cells line the capillary lumen. $\times 7,000$.

内膜の毛細血管を電子顕微鏡で検索すると、この蛋白質は毛細血管の管腔内に留まり良く発達した tight junction で接合する内皮細胞で構成された血管壁を透過できない。この血管内皮細胞間の接合装置は脳の毛細血管にみられるものに良く似ている。また脳の血管と同様に内皮細胞は無窓型で連続性である (Fig. 6)。そのため、末梢神経の神経内膜における血管の構築と機能は血液-神経関門の存在を示唆している¹⁶⁾。

われわれはラットに腹腔内注射でアドリアシン (ADR) を投与したところ、投与直後から肝や腎などに ADR が高濃度に集積するのが認められたが、脳と坐骨神経には無乃至極めて低濃度の集積がみられたのみであった (Table-1)。これらの臓器について凍結切片を作成して蛍光顕微鏡で検べたところ、肝や腎の実質細胞の核は ADR 由来と考えられる強い赤色蛍光を発していた

が、脳では一部を除いて、また坐骨神経の神経内膜には全く蛍光が認められなかった。

神経周膜に分布する血管、とくに毛細血管について血管の透過性という観点から検索した研究は殆どないと思われる。ラットの坐骨神経や縦隔内に分布する末梢神経についてのわれわれの電顕的検索によれば、神経周膜内の毛細血管の血管内皮細胞は神経内膜内の毛細血管と同様、無窓型で連続性であり、血管内皮細胞間の tight junction も比較的良く発達している。検索した毛細血管の数も少なく、また、tracer を用いての機能面での検索を行っていないので結論的なことは言えないが、毛細血管の構築からみた限りでは、神経内膜の毛細血管と同じかまたはそれに準じた存在であると考えている¹⁵⁾。

神経節では一部の血管は有窓型内皮細胞を有し、また血管内皮細胞間の接合は一種の解放状態におかれている。従って cytochrome C, horseradish peroxidase, ferritin, 蛍光色素やその他の色素でラベルした蛋白質などは比較的容易に血管壁を通過し得る。しかし神経節では貧食細胞系が発達しており、血管を透過した異物を組織球性細胞などが比較的早急に処理することが可能であり、また前述の神経周膜によってかなりの機能的代償が見込まれている¹⁶⁾。

III. 悪性腫瘍の末梢神経侵襲

A. 悪性腫瘍の末梢神経侵襲の概要

進行癌症例では手術材料や剖検材料の病理組織学的検索によって、腫瘍が直後末梢神経に浸潤するか (Fig. 7, 8, 9), 末梢神経を圧迫するなどの原因によって傷害を与えていることが認められることが多い。

しかし一方、悪性腫瘍の転移や浸潤などの直接の侵襲がないにもかかわらず、脳脊髄や末梢神経、骨格筋

Table 1 : Tissue Concentration of Adriacin (ADR) after A Single Intraperitoneal Injection.
— Young Adult F344 Rats —

Brain	0.0 $\mu\text{g/g}$
Sciatic nerve	0.24
Lung	28.34
Liver	10.45
Kidney	22.04
Skeletal muscle (thigh)	2.86

Ten female rats were treated with 16 mg/kg i. p. four hours before.

(Assaied by Sekine HPLC method.)

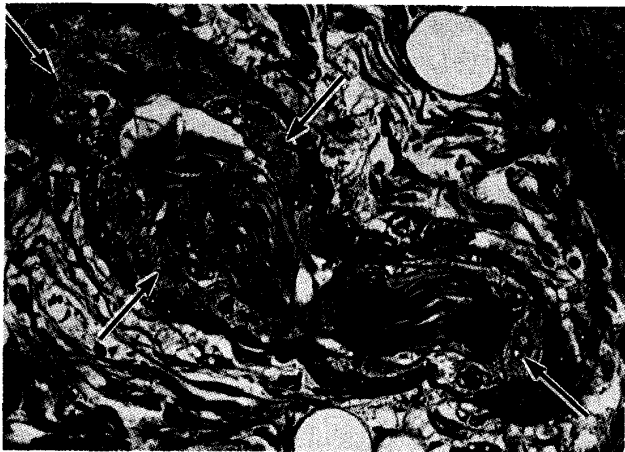


Fig. 7 Peripheral nerve invasion by a squamous cell carcinoma of the tongue. N: Nerve fasciculus. Arrows: Carcinoma. 82-year-old female, Azan-Mallory, $\times 300$.

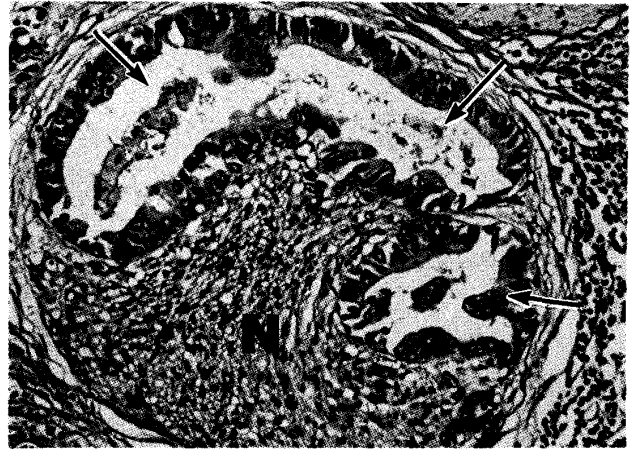


Fig. 8 Peripheral nerve invasion by an adenocarcinoma of the common hepatic duct. N: Nerve fasciculus. Arrows: Carcinoma. 65-year-old female, H. E., $\times 150$.

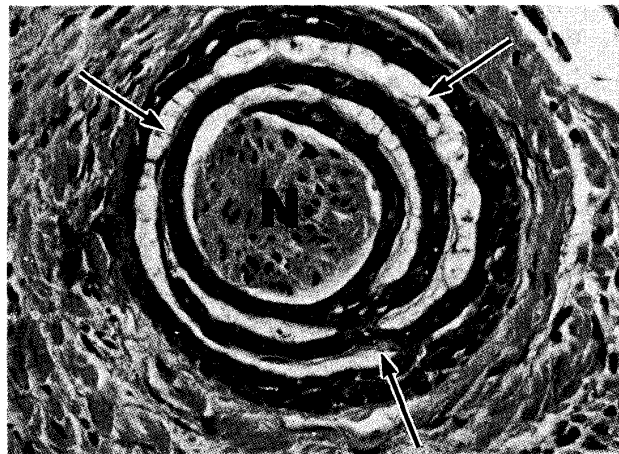


Fig. 9 Peripheral nerve invasion by an adenoid cystic carcinoma of the floor of mouth. N: Nerve fasciculus. Arrows: Carcinoma. 65-year-old male, H. E., $\times 220$.

などに障害を起こすことが知られており、これらを一括して「癌性ニューロパチー」²⁸⁻³⁰⁾と称している。一般にこの病因機序については、従来から腫瘍組織から分泌される本体不明の物質の作用、腫瘍の増殖発育に伴う栄養障害、アレルギー反応、2次感染(ウイルス)などが考えられているが、不明な点が多い。末梢神経では脊髄神経節が特に侵される知覚性ニューロパチーと運動性および知覚性神経の両方が侵される混合性ニューロパチーなどが知られているが、これらについて詳しく述べるのは本論文の本旨ではないので成書など^{29,30)}を参照してほしい。

さて、脊髄神経や脳神経、あるいは神経節などがその周囲で発育した悪性腫瘍(原発癌と移転癌とを問わず)によって直接浸潤されるのは稀ではなく、むしろ日常的でさえある。腫瘍細胞は神経上膜を破壊して進展し、ついに神経周膜内へと浸潤し神経内膜をも侵す。腫瘍によって直接の侵襲を受けた末梢神経が機能的に疼痛(焼くような痛み、刺すような痛み、射るような痛み、神経の走行に沿った圧痛、発作性に生ずる所謂神経痛様の痛みなど)や運動麻痺などの機能障害を来し、形態学的には神経内膜の浮腫、髄鞘の破壊、軸索の変性など種々の変化を示すことは当然である。し

かし、形態学的変化が機能障害の種類や程度とどのように相関しているかは未だ充分解明されているとは言えない³¹⁾。

悪性腫瘍の末梢神経侵襲の重要性は、上に述べた末梢神経の機能障害を招来することとは別に腫瘍が末梢神経に沿って進展することである。このことは逆に病理組織学的検索で腫瘍が末梢神経を侵していることが証明されれば、悪性腫瘍と診断される根拠ともなり得る。例えば前立腺に長期間潜伏している高分化型腺癌の病理組織診断上、末梢神経侵襲の有無は癌の診断上特に重要な鑑別点にされている^{4,32-36)}。

末梢神経侵襲を起こしやすい腫瘍としては先に述べた前立腺癌のほか、頭頸部の扁平上皮癌^{6,31,37-40)}、唾液腺癌⁷⁾、乳癌⁴¹⁾、胆道癌や膵癌⁴²⁻⁴⁵⁾などが比較的くわしく検索されているが、食道癌¹⁾、胃癌^{1,8)}、子宮頸癌⁴⁶⁾、肺癌⁴⁷⁾、皮膚癌^{48,49)}、軟部の肉腫⁵⁰⁾、白血病やリンパ腫⁵¹⁻⁵⁵⁾についても報告がみられる。このようにほとんどの悪性腫瘍で末梢神経侵襲がみられるので、末梢神経侵襲は Jentzer (1930)³⁾の言うように悪性腫瘍の特異的属性であると理解しても良いようである。

B. 悪性腫瘍の末梢神経侵襲についての電顕的研究

末梢神経に癌が浸潤すると、病理組織学的には癌が円周状に神経束を取り囲んで増殖発育しているのが稀ならず観察される。このような現象については、1904年 Ernst¹⁾が神経束周囲にリンパ管の存在を想定し、このリンパ管内に癌が侵入しているものと記載した。それ以来半世紀以上も神経周囲リンパ管の存在が一般の病理学者に信じられて来た⁸⁾。一方では、神経周膜の生理解剖学的構造も徐々に明らかにされて来ていたので、「神経周囲リンパ管は神経周膜そのものである」、「神経周膜の構築はリンパ管とは異なるものの機能的にはリンパ管である」、「神経周膜はリンパ管とは異なるが神経周膜の構築内に固有のリンパ管が存在する」など拡大解釈がされていたようである。しかし乍ら、末梢神経侵襲の高度な例でも局所リンパ節転移は極めて僅かにしかみられないなどの矛盾も指摘されており^{31,35)}、神経周囲リンパ管と固有のリンパ管との吻合は極めて少ないのではないかなどの議論がされていた。このような議論の中で Larson らの論文 (1966)⁵⁶⁾は注目を引いた。彼は種々の実験結果から、神経束周囲に固有のリンパ管はなく、神経束周囲に存在する神経周膜と固有のリンパ管とは直接の連絡はなく、電顕的にも神経周膜はリンパ管とは考えられないとして、神経周囲リンパ管の存在は長い間病理学者に信じられていた神話であったと述べた。

以上の様な議論を踏まえて、筆者らはヒトの癌および実験的に作成したリンパ腫の末梢神経侵襲について電顕的に検索した。まず筆者らのグループの田久保はヒト食道癌の手術材料を用いて食道壁に分布する末梢神経に浸潤した癌について観察した結果⁵⁷⁻⁵⁹⁾、神経周膜内に侵入した癌細胞は比較的脆弱な周膜細胞性層板間隙を縫うように増殖し、ついに癌は円周状に神経束を取り囲むまでに発育することを明らかにした。また神経周膜はリンパ管とは異なる構造物であり、神経周膜や神経内膜内に明瞭なリンパ管の存在は認めることができなかった。

次いで筆者ら^{60,61)}は propylnitrosourea (PNU) で実験的に誘発したリンパ腫をラットの胸腺に作成し、リンパ腫に侵された胸腺周囲の末梢神経 (Fig. 10) を電顕的に検索した。また同時に本リンパ腫の移植株を樹立し、これを他のラットの坐骨神経に注入移植した後、坐骨神経の変化を電顕的に観察した⁶²⁻⁶⁴⁾。それによると、神経上膜を侵したリンパ腫細胞は神経周膜に達すると、壊死に陥った最外層の周膜細胞性層板の断裂部または開裂した周膜細胞間の接合部を通して、最外層の層板間隙に侵入した。神経周膜の層板間隙に侵入したリンパ腫細胞は細胞分裂を起こして増殖し (Fig. 11)、ヒトの食道癌においてみられたと同様に神経周膜内を縫うように増殖した。周膜細胞性層板、特に最外層と最内層の層板はリンパ腫細胞の増殖に伴う破壊性発育にかなり抵抗して比較的長期にわたってその構築を維持しているようであった。その為にリンパ腫細胞は神経周膜内に保持される傾向がみられた (Fig. 12)。このことは神経周膜の diffusion barrier としての機能的側面を考慮する上で特に興味深い所見であった。また、はじめ神経周膜の最外層の層板間隙で増殖したリンパ腫細胞はやがて深層の神経周膜から神経内膜内へと侵入した (Fig. 13)。

神経周膜を貫通して神経内膜へ進入する血管は先に述べたように、ある一定の距離に亘って神経周膜に連続した周膜性層板に取り囲まれているが、この血管周囲の周膜性層板は腫瘍浸潤のガイドラインとなっているようである。即ちリンパ腫はこの血管周囲の周膜性層板に沿って神経内膜内へ侵入する傾向が観察された⁶⁴⁾。

神経内膜内にリンパ腫が浸潤する時点では神経周膜の周膜細胞性層板は多少にかかわらず破壊されている。一見破壊性変化を示していない周膜細胞でも吞飲小胞の減少や膜 ATP-ase 活性の消失などが観察される。同時に神経内膜は高度な浮腫を示していた (Fig. 13)。

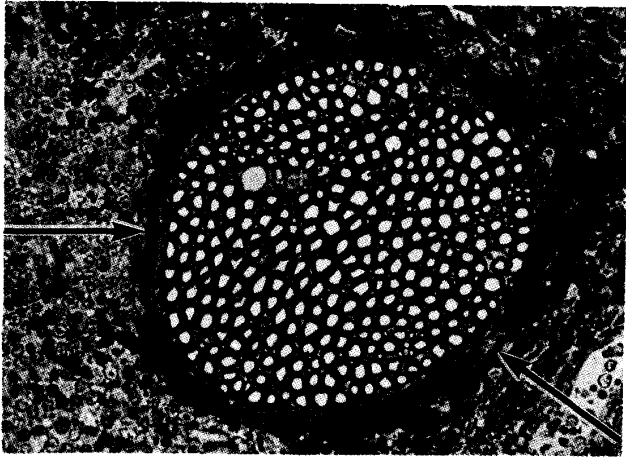


Fig. 10 A peripheral nerve in the mediastinum of a F344 young adult rat treated with propylthiouracil (PTU). The epineurium (arrows) is significantly infiltrated and destroyed by the PTU-induced thymic lymphoma. Toluidineblue, $\times 250$.

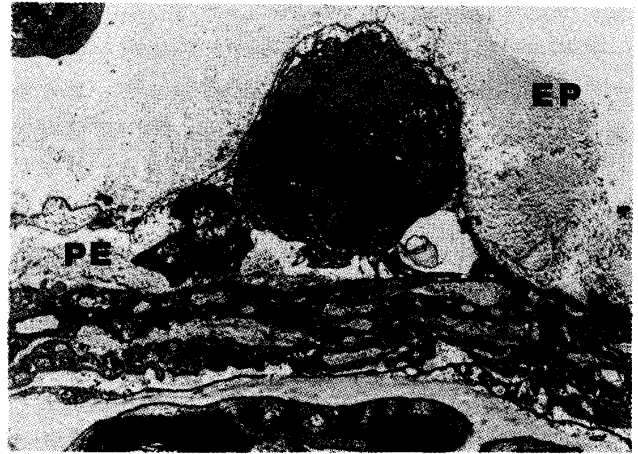


Fig. 11 Lymphoma cells in the perineurium (PE) of a peripheral nerve in the mediastinum of a F344 rat with a PTU-induced thymic lymphoma. A lymphoma cell in a mitotic phase is located between the perineural lamellae. EP: Epineurium. $\times 6,000$.

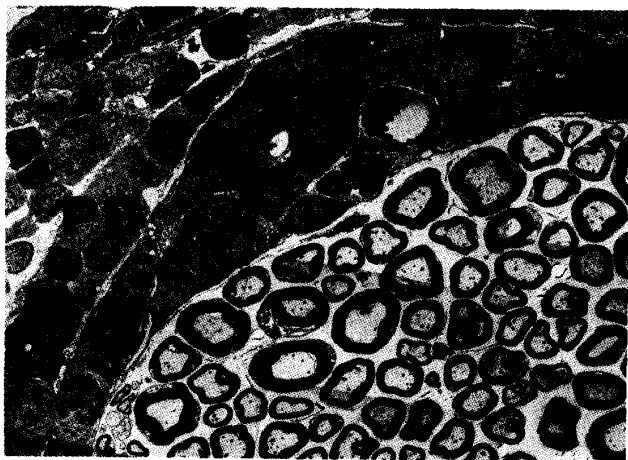


Fig. 12 Lymphoma cells in the perineurium (PE) of a peripheral nerve in the mediastinum. An extensive proliferation of lymphoma cells in seen is the perineurium, without endoneural permeation. A F344 rat with a PTU-induced thymic lymphoma. $\times 1,200$.

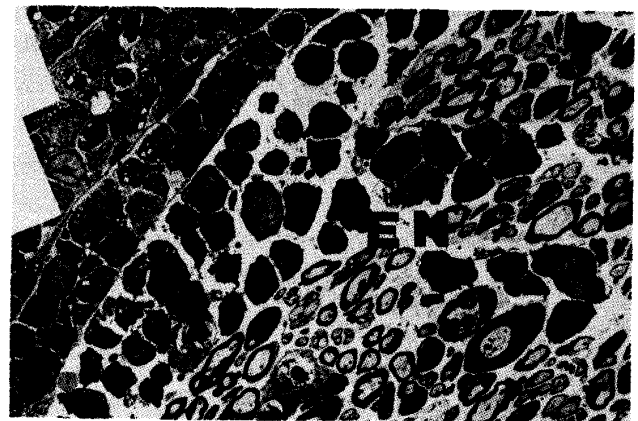


Fig. 13 Lymphoma cells in the perineurium and endoneurium. The endoneurium (EN) shows a marked edema associated with destructive changes of the perineural laminae. $\times 1,000$.

このことは神経周膜の diffusion barrier としての機能が、周膜細胞性層板の破壊と共に消滅したことを意味しているように思われる⁶³⁾。

神経内膜の浮腫の原因として神経周膜の損傷のほか、神経内膜内の血管の透過性の亢進が考えられる。血液-神経関門機能の備った神経内膜内の血管の透過性

の亢進の機序として、末梢神経障害により増加した組織肥満細胞から histamine や serotonin が放出されることを重要視する人が多い¹³⁾。筆者らの実験では神経内膜に浸潤したりリンパ腫細胞からの何らかの刺激に対して神経内膜に存在する肥満細胞が反応したと考えるても不都合はないようである。

C. 末梢神経内での悪性腫瘍の進展

末梢神経に浸潤した悪性腫瘍が、神経束を取り囲んだり神経内膜を侵しながら神経の走行に沿って発育進展することは先に述べた通りである。癌が末梢神経を数センチメートルにわたって侵襲しているのが観察されている^{38-40,46,58}。即ち悪性腫瘍の発育進展において末梢神経も重要な場を提供していることになる。手術的に腫瘍を切除する際、術者がこのような腫瘍の浸潤発育形式を充分認識しているか否かは患者の予後に大きく関係するであろう。

悪性腫瘍が末梢神経を侵した際、次の点を考慮しなければならない。まず第一に末梢神経には血液-神経関門が存在していることである。先に述べた筆者らのデータも示すようにアドリアシン（ADR）などの抗癌剤は血液中から中枢神経および末梢神経の組織内へは移行しにくい。同様に多くの抗癌剤が血液中から中枢神経組織へは移行しにくい⁶⁵。抗癌剤投与によって寛解状態にある白血病が中枢神経を場に再燃することは稀ではない⁶⁶。また末梢神経を場に再燃したりリンパ腫例の報告もある⁵⁵。これらは神経組織内に浸潤した腫瘍が抗癌剤によって傷害されにくいことを暗示している。日常の病理組織検査においても抗癌剤投与の効果が良好であると思われる癌病巣でも、末梢神経内に浸潤した癌細胞に変性や壊死などの抗癌剤の効果を思わせる所見を欠くことが多い。

次に末梢神経は中枢神経と同様免疫学的には特殊な器官であると考えられることである⁶⁶⁻⁶⁹。このことは本来ならば拒絶反応で排除されるべき他系動物の移植片が脳の中では生着するなどの実験結果から類推されていたことであるが、これは血液-脳関門や血液-神経関門の機能とも密接に関わっているようである。従って中枢、末梢を問わず神経組織に生着した腫瘍は生体の腫瘍に対する免疫学的監視機構から見逃され、長期に亘って潜伏することが可能であるとも考えられる。

その他、これは筆者の私見であるが、末梢神経中の腫瘍は放射線治療に抵抗性であると思われる¹⁵。放射線治療で広範な壊死性変化を示す癌組織で、末梢神経内に浸潤した癌で変性壊死などの退行性変化を殆ど示さない像を見ることが稀ではないからである。その理由として、末梢神経組織は放射線に強い抵抗性のある組織であり、その組織に護られた癌も見かけ上放射線に抵抗を示すようになること、などが考えられるが、真の理由は不明である。

さて末梢神経経由で何処まで悪性腫瘍が進展し得るか、即ち末梢神経経由の遠隔移転があり得るかについ

ては多くの知見があるが、その詳細については不明の点が多い。

進行癌の症例で中枢神経転移を来すことは稀ではないが、中枢神経転移の起り方については他臓器での転移の起り方とは異なるであろうと考える人が多い⁷⁰⁻⁷⁷。中枢神経には血液-脳関門が存在することやリンパ管を欠くなど一般臓器とは異なる特殊性のためである。中枢神経転移の大多数は明らかに血行性であり、ほかに隣接臓器の頭蓋骨や椎骨の腫瘍（原発性ないし転移性）が直接に中枢神経へ浸潤する少数例がある。しかし一方では中枢神経転移の起り方、特に腫瘍細胞が中枢神経組織へ至った侵入門戸についてはこれを明確にし得ない症例も数多い。

末梢神経は中枢神経とは解剖学的にも機能的に連続した構造物である。ヘルペス^{78,79}や恐水病⁸⁰のようなウィルス疾患の中枢神経への侵入門戸が末梢神経であると考えられている理由もこの連続した構築のせいである。このことは当然癌症例にも当てはまるであろう。末梢神経内に浸潤した腫瘍細胞が末梢神経を経由して中枢神経内へ侵入することは充分あり得ることである⁷⁷。Kida ら（1983）⁸¹はあらかじめ移植株として樹立されていたラットの肝癌の細胞浮遊液をラットの腋窩神経に注入移植したところ、癌は末梢神経組織内で発育した。中枢神経の方向へ向かって進展した癌は椎間孔を通過して根神経から脊髄に到達し、その時点で癌のくも膜播種も容易に起り得ることが認められた。本実験はこれまでヒトの剖検例などの検索では推測の域を出なかった末梢神経経由による中枢神経内の腫瘍病巣成立の可能性を明確に示したということで画期的であった。しかし本実験においては、末梢神経経由による中枢神経侵襲の頻度において再現性が乏しく、またはじめ末梢神経内に注入した癌細胞が一部は末梢神経内に留まって発育したとしても、他は神経上膜や神経周囲の粗な結合組織や筋組織へも浸潤発育したため、純粹に末梢神経のみを経由して中枢神経を侵したとは言えない難点もあった。

そこで筆者は先述の PNU 誘発ラット胸腺リンパ腫⁶⁰⁻⁶⁴の移植株を用い、リンパ腫細胞の浮遊液 0.01 ml（リンパ腫細胞、約 2×10^3 個）をラットの坐骨神経に注入移植した。同時に適当量のアドリアシン（ADR）を腹腔内に投与した。本リンパ腫は ADR に高い感受性を有することはあらかじめ確かめておいた⁶⁵。移植後経時的に坐骨神経をはじめ全身諸臓器を病理組織学的に検索したが、リンパ腫は移植を行なった側の坐骨神経の神経周膜と神経内膜内のみで増殖発育し（Fig. 14, 15）,

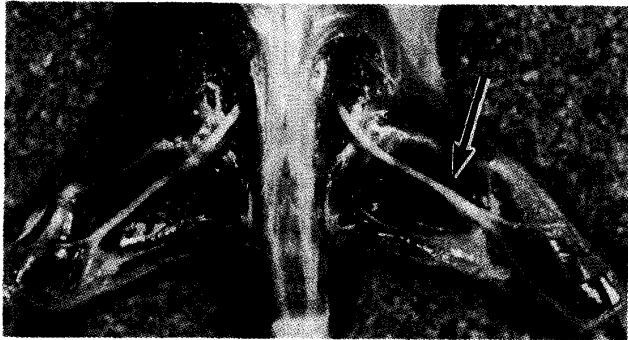


Fig. 14 Gross findings of the bilateral sciatic nerves of a rat with systemic administration of ADR. In the right nerve (arrow), 2×10^3 cells of a PNU-induced thymic lymphoma were transplanted 7 days before. The left nerve is the untreated control.

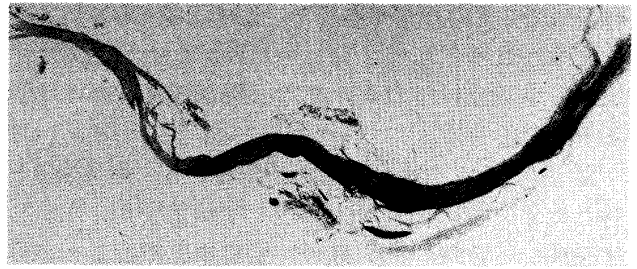


Fig. 15 Microscopic findings of the right sciatic nerve of the same rat of Fig. 14. The lymphoma grows and extends along the nerve, especially the endoneurium and perineurium. The epineurium is almost intact. H. E., $\times 5$.

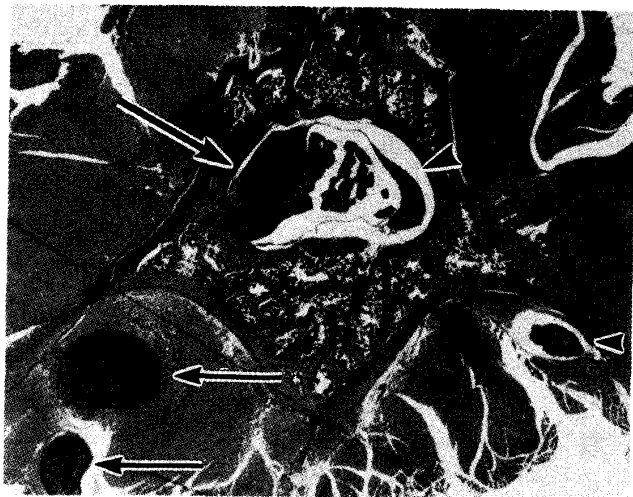


Fig. 16 Microscopic findings of the lumbar vertebral canal of a rat transplanted with a PNU-induced thymic lymphoma into the right sciatic nerve. The right root ganglion (arrow) and the ventral ramus (smaller arrows) of a lumbar nerve, which participate in the right sciatic nerve, are invaded by the lymphoma. The left ones (short arrows) are intact. H. E., $\times 12$.

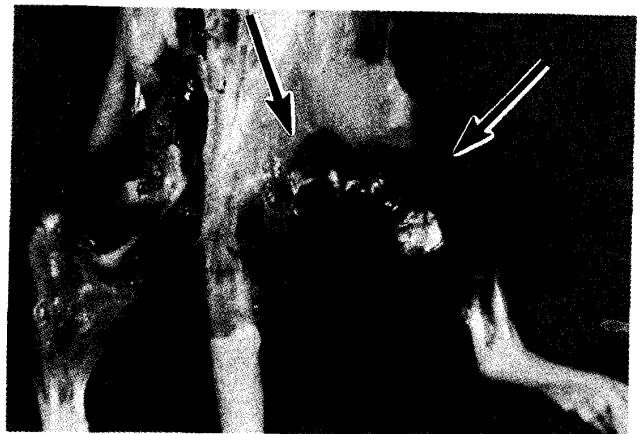


Fig. 17 Gross findings of the bilateral sciatic nerves of a rat without administration of ADR. The cells of a PNU-induced lymphoma were transplanted into the right sciatic nerve, 2 weeks before. Since the lymphoma aggressively grows in and around the right thigh (arrows), the right sciatic nerve can not be clearly dissected.

やがて椎間孔を経て根神経、脊髓実質、くも膜下腔へとリンパ腫の拡大が認められた (Fig. 16)。反対側の坐骨神経、骨髓、肝、脾などは終始リンパ腫の侵襲は認められなかった。なお、本実験ではリンパ腫細胞を大腿中央部で坐骨神経に注入移植したが、11~12日後に脊椎管内に到達した。距離にして4~5 cmである。

本実験は再現性に優れており、末梢神経経由のみで中枢神経侵襲病変を作ることが明瞭に示される点で極めて優秀な実験モデルであると思われた。ADRは本リンパ腫に著効を示すので、神経内膜中のリンパ腫細胞は、血液-神経関門を通過しないADRとは接することなく増殖発育するものの神経上膜や末梢神経周囲の結合組

織や筋肉などに存在するリンパ腫細胞は ADR によって傷害され駆逐されたものと考えられた (Fig. 17)。本実験も未だ続行中であるので、将来稿を改めて詳述する予定である¹⁵⁾。

以上の Kida および筆者らの実験から、末梢神経を侵襲した悪性腫瘍が末梢神経内で増殖発育し、末梢神経を経由して遠隔の中樞神経に癌病巣を作ることが可能であることが明らかになったが、これらの実験で観察された現象は真の意味での転移とは明らかに異なっている。一般に悪性腫瘍の転移とは厳密には腫瘍病巣の血行性またはリンパ行性の不連続的拡大ないし進展を意味しているが、末梢神経経路の場合は腫瘍は末梢神経組織内を連続的に浸潤性に発育している。この意味で、見掛け上末梢神経経路で遠隔地に腫瘍病巣の拡大と進展がみられたとしても実際は連続性の浸潤増殖の結果である⁸⁾。

また以上述べた実験では、末梢神経内に注入移植した悪性腫瘍が末梢神経を経由して中枢神経側へ進展した成績を述べたが、末梢側への進展についても同様で、末梢神経経路で皮膚や骨格筋にも大小の転移巣（厳密な意味での転移ではない）を作成するであろうことは容易に推定できる。従来血行性やリンパ行性の転移によるものであらうと考えられていた皮膚や筋肉に生じた腫瘍病巣のかなりのものが末梢神経経路でもたらされる可能性がある。

IV. 頭頸部の悪性腫瘍についての末梢神経侵襲

末梢神経は悪性腫瘍の重要な進展路の一つであり、末梢神経経路で遠隔病巣を作り得ることは以上述べた通りであるが、腫瘍の種類や腫瘍の発生した臓器組織によって末梢神経侵襲の頻度その他に差異があるであらうか。

前立腺癌は末梢神経侵襲を来しやすいことで有名であり、末梢神経侵襲の有無が癌の診断に大事な手懸りを与えていることは前述の通りである。Byar と

Mostofi (1972)³⁶⁾によれば前立腺癌の根治手術で得られた208例の検体について階段標本を作成して詳細に観察した結果、その175例 (84%) に末梢神経侵襲がみられたと言っている。

胆膵系の癌については報告者によって異なるが22%から58%に末梢神経侵襲が認められたとの報告がある⁴²⁻⁴⁵⁾。Quattlebaum (1946) ら⁷⁾は21例の耳下腺の腺様嚢胞癌について観察した結果、末梢神経の検索が可能であった11例全例に癌組織の末梢神経侵襲があったとしている。一般に腺様嚢胞癌も末梢神経侵襲を来しやすい癌の1つに数えられている。

前立腺癌や胆膵系の腺癌および唾液腺の腺様嚢胞癌では一般に末梢神経侵襲の頻度は高いが、ここでは自律神経を含む末梢神経が極めて豊富に分布しているために、癌組織が末梢神経組織と接する機会が多くなるのがその理由であるかも知れない。また他の型の悪性腫瘍に比べて腺系癌が特異的に末梢神経を侵しやすいのではないかとの疑問も生ずる。

一方、扁平上皮癌では Friedell ら (1961)⁴⁶⁾は子宮頸部扁平上皮癌の手術材料について大割切片を作成して検索した結果、隣接臓器浸潤に末梢神経が極めて重要な進展経路になっていると述べた。彼らは正確な数字をあげていないが、19例中数例に数センチメートルにおよぶ末梢神経内の癌の進展がみられたと記載している。田久保ら (1985)⁵⁰⁾の食道の扁平上皮癌についての検索では、129例中30例 (23%) に末梢神経侵襲を認めている。以上のような報告をみる限り、扁平上皮癌についても末梢神経侵襲の頻度は決して低いものではないように思われる。

頭頸部の悪性腫瘍については Neumann (1862)⁶⁾がおとがい頤神経に沿って浸潤した口唇癌を記載したのが最初である。眼瞼癌が眼窩下神経に沿って眼窩内に進展して行った例や、三叉神経に沿って三叉神経節へ転移していた扁平上皮癌の報告もある。Willis (1973)⁸⁾は頭頸部の上皮性の悪性腫瘍は末梢神経侵襲を来しやすい

Table 2 : Autopsy Cases with Malignant Tumor(s) of Head and Neck

Ages	20s	30s	40s	50s	60s	70s	80s	90s	Unknown	Total
Male	1	2	14	18	14	17	6	1		73
Female			1	4	13	8	3		1	30
Total	1	2	15	22	27	25	9	1	1	103 cases

108 malignant tumors were found in the 103 autopsy cases.
(Saitama Cancer Center, 1976-1985)

Table 3: Table of Incidence of Peripheral Nerve Invasion by 108 Malignant Tumors in 103 Autopsy Cases, Concerning The Site of Origin of The Tumors.

Site of Origin	Number of Tumors	Number of Tumors with Peripheral Nerve Invasion (%)	Number of Tumors with Marked Peripheral Nerve Invasion* (%)
Epipharynx	2	2 (100 %)	2 (100%)
Mesopharynx	12	1 (8.3 %)	
Hypopharynx	11	6 (55 %)	1 (9%)
Larynx	8	2 (25 %)	
Upper esophagus	3	0	
Tongue	20	11 (55 %)	2 (10%)
Floor of mouth	4	2 (50 %)	1 (25%)
Mandible	6	2 (33 %)	1 (17%)
Retromolar trigone	1	1 (100 %)	
Buccal mucosa	4	2 (50 %)	
Maxilla	27	8 (30 %)	5 (19%)
Parotid gland	7	3 (43 %)	1 (14%)
Submandibular gland	1	0	
External acoustic meatus	1	0	
Face (skin)	1**	0	
Total	108	40 (37 %)	13 (12%)

* Main trunci or branches of some cranial nerves, or numerous branches of peripheral nerves are invaded.

** Malignant melanoma.

いと強調している。

筆者は1976年から1985年までの10年間、埼玉県立がんセンターにおいて病理解剖に付された頭頸部悪性腫瘍の103症例 (Table - 2) について腫瘍の末梢神経侵襲の有無について病理組織学的に検索した。103症例の内訳は男73例女30例であり、死亡時の平均年齢は63・43歳であった。103症例のうち頭頸部に発生した悪性腫瘍は108例であった。但し、甲状腺癌と頭蓋内腫瘍および頭頸部に原発したと考えられる悪性リンパ腫は除外した。早期癌も除いた。殆ど全ての腫瘍については生検などにより生前に診断がつけられており、化学療法、放射線治療、手術などの治療が施されていた。従って、筆者の検索は治療前後の生検材料、手術材料、剖検材料などを網羅した。

検索の結果は Table - 3 および Table - 4 に示した。108例の悪性腫瘍のうち40例 (37%) については多少に拘らず末梢神経侵襲が認められた。比較的例数の多かった舌癌では20例中11例 (55%), また上顎癌の27例中8例 (30%) に末梢神経侵襲がみられた。上咽頭癌は2

例のみであったが、2例ともに末梢神経侵襲がそれも特に著明に認められた。これは発生部位の解剖的特殊性—即ち多くの脳神経が上咽頭付近を走行しているため比較的容易に脳神経の太い本幹に浸潤したためのものであった。

腫瘍の組織型別では多形性腺腫源性癌が2例中2例 (100%), 腺様嚢胞癌が3例中2例 (67%), 粘類表皮癌が7例中3個 (43%), 腺癌が3例中1例 (33%) と大小の唾液腺原発と考えられる腺系癌に末梢神経侵襲が高頻度にみられたが (15例中8例, 53%), 扁平上皮癌においてみられた頻度 (88例中32例, 36%) との間には有意差はなかった (Table - 4)。扁平上皮癌では高分化型が30例中14例 (47%) と中分化型 (38例中15例, 39%) では低分化型 (20例中3例, 15%) より末梢神経侵襲の頻度が高かった。高分化型および中分化型扁平上皮癌の両者68例中29例 (42.6%) は低分化型20例中3例 (15%) に比してカイ2乗検定で有意に高く ($P < 0.025$), 扁平上皮癌では分化が高くなる程末梢神経侵襲が起りやすいという結果が得られた。

Table 4 : Table of Incidence of Peripheral Nerve Invasion by 108 Malignant Tumors in 103 Autopsy Cases, Concerning The Histologic Type of The Tumors.

Histologic Type	Number of Tumors	Number of Tumors with Peripheral Nerve Invasion (%)	Number of Tumors with Marked Peripheral Nerve Invasion (%)
Undifferentiated carcinoma	3	0	
Poorly differentiated squamous cell carcinoma	20	3 (15 %)	1 (5 %)
Moderately differentiated squamous cell carcinoma	38	15 (39 %)	6 (16 %)
Well differentiated squamous cell carcinoma	30	14 (47 %)	4 (13 %)
Mucoepidermoid carcinoma	7	3 (43 %)	
Adenocarcinoma	3	1 (33 %)	
Carcinoma in pleomorphic adenoma	2	2 (100 %)	1 (50 %)
Adenoid cystic carcinoma	3	2 (67 %)	1 (33 %)
Malignant fibrous histiocytoma	1	0	
Malignant melanoma	1	0	
Total	108	40 (37 %)	13 (12 %)

末梢神経侵襲のみられた症例のうち、特に脳神経の太い本幹などが、高度に侵された症例が108例中13例 (12%)であったが、これらのうちで高分化型扁平上皮癌が4例、中分化型扁平上皮癌が6例と分化型扁平上皮癌がやはり高い頻度を示す傾向にあった。

以上、筆者の検索結果をまとめると、頭頸部の悪性腫瘍（進行癌例）については 1) 大小の唾液腺原発の腺系癌は組織型の如何に拘らず末梢神経侵襲が起りやすい傾向がみられた。 2) 扁平上皮癌は腺系癌に比して末梢神経侵襲の頻度は低いものの両者の間に有意差はなかった。即ち扁平上皮癌が末梢神経侵襲を起しにくいとは言えないようであった。 3) 扁平上皮癌では低分化型のものに比べて分化度が高いものの方が有意に末梢神経侵襲を来しやすいようであった。

V. おわりに

以上悪性腫瘍の末梢神経侵襲については、これまでに文献的に明らかにされた事項および筆者らの行った検索結果を中心に述べた。これまで誤って信じられていた神経束周囲のリンパ管の存在が、電子顕微鏡の発達などで明確に否定され、末梢神経侵襲の主座は神経周膜であることがわかって来た。また、末梢神経に沿っ

て中枢神経内へ腫瘍が進展し得ることも示された。しかし問題点は多く残されている。臨床的な最大の関心事の1つは癌の痛みであろう。神経上膜に腫瘍が浸潤しただけで痛みが生じ得るのか、神経周膜さらには神経内膜に浸潤が起った時点で始めて痛みが生ずるのか等々、痛みの機序や痛みの種類、痛みの程度などが形態学的な検索のみで解明されないことは明らかである。

次に末梢神経は神経周膜や神経内膜内血管に diffusion barrier が存在すると言う意味では、中枢神経とともに特異な構築を有する。このような特異な構築内への悪性腫瘍の侵入、あるいはそのような構築内での腫瘍の増殖と発育、進展の詳細を研究することは末梢神経の barrier の機構解明につながるものと考えられる。種々の末梢神経障害や末梢神経疾患においても barrier の変化が直接的・間接的に密接に関わることは既に明らかにされている¹⁰⁻¹²⁾。従って癌の末梢神経侵襲に関してもこの観点到っての検索を深める必要がある。

また末梢神経内の浸潤発育した悪性腫瘍は種々の治療に抵抗性であることが大きな問題点である。抗癌剤に抵抗性を示すことは血液-神経関門の機構の問題として理解され得るが、放射線治療に抵抗を示す理由は不明である。手術材料で癌巣を充分に取り除いたと考え

られる症例でもかなりの距離を末梢神経に沿って進展していることが稀ならず見出されるが、これは直ちに手術後の局所再発につながる問題である。免疫学的に神経組織が特異な地位を占めているであろうことも当然腫瘍の侵襲にとっても大事なことであるが、これも将来解明されるべき問題である。

また末梢神経に沿って浸潤性に発育した腫瘍が遠隔臓器に新しい腫瘍病巣を作り得ることも重視されるべきである。末梢神経は血管やリンパ管に次ぐ、重要な遠隔病巣形成経路であると言えよう。

以上のような特殊な内部環境を保っている末梢神経内での腫瘍の増殖発育の機序については殆んど何もわかっていない。前立腺や胆膵系腺癌は何故高率に末梢神経を侵すのか、筆者の剖検例の検索で認められたような扁平上皮癌の分化度の違いが末梢神経侵襲に真に関わっているのか単なる見掛けだけのことにすぎないのか、これらを解明することが末梢神経侵襲の機構解明の手がかりを与えてくれそうではある。悪性腫瘍の浸潤性発育をもたらし重要な要因である腫瘍の増殖の速度、腫瘍細胞相互の結合の減弱、腫瘍細胞の遊走性、腫瘍細胞が分泌する蛋白溶解性物質（例えばコラゲナーゼやプラスミンアクチベーター）などは、悪性腫瘍の末梢神経侵襲においても当然重要な要因となるであろう。このうちのあるものは既知の癌遺伝子の形質発現の1つである可能性もあるが^{82,83)}、大部分の要因については今後の解明にまたなければならない。

謝 辞

本稿は筆者が埼玉県立がんセンター研究所病理部および臨床病理部に在籍中に、志佐湊副部長、田久保海誉医長、小林康人主任および山田邦雄主任（現在、海上自衛隊潜水医学実験隊研究技官）との共同研究で得られたデータおよび高山昇二郎病理部長の御好意で検索が許された同センターの剖検例についての研究結果を基にしてまとめたものです。

協和発酵株式会社、株式会社アドバンスからデータ作成について絶大なる御協力をいただきました。

研究を進めるに当り、群馬大学医学部病理学教室石田陽一教授、順天堂大学病理学教室福田芳郎教授、東京医科歯科大学難治研病理部桶田理喜教授には終始に亘って御教示、御指導を賜りました。

論述にあたり、鹿児島大学歯学部口腔病理学教室の浦郷篤史教授をはじめ教室員諸氏の御助言、御協力をいただきました。

記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) Gruveilhier, J.: Maladies des nerfs. Anatomie Pathologique du Corps Humain. Paris, J. B. Bailliere, 1835-1842, Vol. 2, Chapt. 35, p. 1.
- 2) Ernst, P.: Über das wachstum und die Verbreitung bösartiger Geschwülste — insbesondere des krebes in den Lymphbahnen der Nerven. Beritr. path. Anat. Suppl 7: 29-51, 1905.
- 3) Jentzer, A.: Neurotropism des cellules cancéreuses. Clinique et therapeutique des cancers neutropes. Schweiz. med. Wchnschr. 60: 1050-1052, 1930.
- 4) Warren, S., Harris, P. N., & Graves, R. G.: Osseous metastasis of carcinoma of the prostate: With special reference to the perineural lymphatics. Arch. Path., 22: 139-160, 1936.
- 5) Seefeld, P. H. & Bagen, J. A.: The spread of carcinoma of the rectum: Invasion of lymphatics, veins and nerves. Ann. Surg., 118: 76-90, 1943.
- 6) Neumann, E.: Sekundäre Cancroidinfiltration des Nervus mentalis bei einem Fall von Lippencancroid. Virchows Arch. 24: 201-202, 1862.
- 7) Quattlebaum, F. W.: Adenocarcinoma, cylindroma type, of the parotid gland. Surg. Gynec. Obstet., 82: 342-347, 1946.
- 8) Willis, R. A.: The spread of tumors in the human body, 3rd ed. Butternorths London, 1973.
- 9) Gardner, E. & Bunge, R. P.: Gross anatomy of the peripheral nervous system. In Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H., & Bunge, R. P. (eds): Peripheral neuropathy. 2nd ed. Saunders Comp., Philadelphia, 1984 p. 11.
- 10) Thomas, P. K. & Ochoa, J.: Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers. In Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. & Bunge, R. P. (eds): Peripheral neuropathy. 2nd ed. Saunders Comp., Philadelphia, 1984, p. 39.
- 11) Thomas, P. K. & Olsson, Y.: Microscopic Anatomy and function of the connective tissue components of peripheral nerve. In Dyck, P.

- J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. & Bunge, R. P. (eds): *Peripheral neuropathy*. 2nd ed. Saunders Comp., Philadelphia, 1984, p. 97.
- 12) Tennyson V. M. & Gershou, M. D.: Light and electron microscopy of dorsal root, sympathetic, and enteric ganglia. In Dyck, P. J., Tomas, P. K., Lambert, E. H. & Bunge, R. P. (eds): *Peripheral neuropathy*. 2nd ed. Saunders Comp., Philadelphia, 1984, P. 121.
 - 13) Olsson, Y.: Mast cells in the nervous system. *Internat. Review Cytol.* 24:27-70, 1968.
 - 14) Oldfors, A.: Macrophages in peripheral nerves — An ultrastructural and enzyme histochemical study on rats. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 49:43-49, 1980.
 - 15) 北野元生: 未発表データ.
 - 16) 福原信義: 血液-神経関門. *神経進歩* 23:152-169, 1979.
 - 17) Weerasuriya, A. & Rapoport, S. I.: Endoneurial capillary permeability to [^{14}C]-sucrose in frog sciatic nerve. *Brain Res.* 375:150-156, 1986.
 - 18) Shanthaveerappa, T. R. & Bourne, G. H.: The perineural epithelium, a metabolically active, continuous, protoplasmic cell barrier surrounding peripheral nerve fasciculi. *J. Anat (Lond.)* 96:527-537, 1962.
 - 19) Shanthaveerappa, T. R. & Bourne, G. H.: The perineural epithelium: A new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 154:1464-1467, 1966.
 - 20) Akert, K., Sandri, C., Weibel, E. R., Peper, K. & Moor, H.: The fine structure of the perineural endothelium. *Cell Tiss. Res.* 165:281-295, 1976.
 - 21) Harvey, S. C. & Burr, H. S.: The development of the meninges. *Arch. Neurol. Psychiat.* 15:545-567, 1926.
 - 22) Harvey, S. C., Burr, H. S. & Vancampenhout, E.: Development of the meninges — Further experiments. *Arch. Neurol. Psychiat.* 29:683-690, 1933.
 - 23) Shanthaveerappa, T. R. & Bourne, G. H.: Histological and histochemical studies of the choroid of the eye and its relations to the pia-arachnoid mater of the central nervous system and perineural epithelium of the peripheral nervous system. *Acta Anat.* 61:379-398, 1965.
 - 24) 根岸嗣治, 高平汎志: The absorption, excretion, distribution and metabolism of adriamycin (Adriamycinの生体内動態). *基礎と臨床* 7:425-431, 1973.
 - 25) 根岸嗣治, 高平汎志: Adriamycinの細胞核への取り込み, およびDNAとの相互作用. *薬学雑誌* 93:1498-1508, 1973.
 - 26) 太田和雄, 加藤武俊, 天羽弘行, 星野 章, 村上稔, 杉浦孝彦: Adriamycinの作用機作とその臨床. *医学のあゆみ* 91:161-166, 1974.
 - 27) Söderfeldt, B.: The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers. *Acta Neuropathol.* 27:55-60, 1974.
 - 28) Denny-Brown, D.: Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 11:73-87, 1948.
 - 29) Smith, W. T.: Nutritional deficiencies and disorders. In Blackwood, W. & Corsellis, J. A. N. (eds): *Greenfield's neuropathology*, 3rd ed. Edward Arnold, Edinburg, 1976, p. 194.
 - 30) Mcleod, J. G.: Carcinomatous neuropathy. In Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H., & Bunge, R (eds): *Peripheral neuropathy*, 2nd ed., Saunders Comp., Philadelphia, 1984, p. 2180.
 - 31) Ballantyne, A. J.: McCarten, A. B. & Ibanez, M. L.: The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am. J. Surg.*, 106:651-667, 1963.
 - 32) Moore, R. A.: The morphology of small prostatic carcinoma. *J. Urol.* 33:224-234, 1935.
 - 33) Kahler, J. E.: Carcinoma of the Prostate gland: A pathological study, *J. Urol.* 41:557-574, 1939.
 - 34) Blennerhassett, J. B. & Vickery, A. L. Jr.: Carcinoma of the prostate gland — An anatomical study of tumor location. *Cancer* 19:980-984, 1966.
 - 35) Rodin, A. E., Larson, D. L., & Roberts, D. K.: Nature of the perineural space invaded by prostatic cancer. *Cancer* 20:1772-1779, 1967.
 - 36) Byar, D. P., & Mostofi, F. K.: Carcinoma of

- the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies — Examined by the step-section technique. *Cancer* 30:5-13, 1972.
- 37) Schmidseider, R.: Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen über die Schädigung des Nervus alveolaris inferior durch verschiedene tumorarten. *Fortschr. Kiefer Gesichtschir.* 21:135-139, 1976.
 - 38) Schmidseider, R. & Dick, H.: Spread of epidermoid carcinoma of the lip along the inferior alveolar nerve. *Oral Surg.* 43:517-520, 1977.
 - 39) Mickalites, C. J. & Rappaport, I.: Perineural invasion by squamous-cell carcinoma of the lower lip. *Oral Surg.* 46:74-78, 1978.
 - 40) Carter, R. L., Tanner, N. S. B., Clifford, P. & Shaw, H. J.: Perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck: A clinicopathological study. *Clin. Otolaryngol.* 4:271-281, 1979.
 - 41) Handforth, A., Nag, S. & Robertson, D. M.: Polyneuropathy with vagus and phrenic nerve involvement in breast cancer — Report of a case with spontaneous remission. *Arch. Neurol.* 41:666-668, 1984.
 - 42) Vadheim, J. L., Gray, H. K. & Dockerty, M. B.: Carcinoma of the gallbladder: A clinical and pathological study. *Amer. J. Surg.* 63:173-180, 1944.
 - 43) Kuwayti, K., Baggenstoss, A. H., Stauffer, M. H. & Priestley, J. T.: Carcinoma of the major intrahepatic and extrahepatic bile ducts exclusive of the papilla of Vater. *Surg. Gynec. Obst.* 104:357, 1957.
 - 44) Fahim, R. B., McDonald, J. R., Richards, J. C., & Ferris, D. O.: Carcinoma of the gallbladder: A study of its modes of spread. *Ann. Surg.* 156:114-124, 1962.
 - 45) 長与健夫, 村上信之, 松岡幸彦: 胆嚢癌, 胆管癌および膵臓癌の局所神経侵襲について. *癌の臨床* 22:1406-1409, 1976.
 - 46) Friedell, G. H. & Parsons, L.: The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant histological sections. *Cancer* 14:42-54, 1961.
 - 47) Delaney, P., Khoa, N. & Saini, N.: Isolated trigeminal neuropathy: An unusual complication of carcinoma of the lung. *JAMA* 237:2522-2523, 1977.
 - 48) Mohs, F. E.: Chemosurgical treatment of cancer of the face and lips: A microscopically controlled method of excision. *Surg. Clin. North Amer.* 38:929-943, 1958.
 - 49) Weimar, V. M., Ceilley, R. I. & Babin, R. W.: Chemosurgical reports — Squamous-cell carcinoma with invasion of the facial nerve and underlying bone and muscle: Report of a case. *J. Dermat. Surg. Oncol.* 5:526-530, 1979.
 - 50) Barber, J. R., Coventry, M. B. & McDonald, J. R.: The spread of soft-tissue sarcomata of the extremities along peripheral-nerve trunks. *J. Bone Joint Surg.* 39A:534-540, 1957.
 - 51) Dickenman, R. C. & Chason, J. L.: Alterations in the dorsal root ganglia and adjacent nerves in the leukemias, lymphomas and multiple myeloma. *Am. J. Pathol.* 34:349-361, 1958.
 - 52) Allison, R. S. & Gordon, D. S.: Reticulosis of the nervous system simulating acute infective polyneuritis. *Lancet* 2:120, 1955.
 - 53) Palva, T., Palva, A., Dammert, K. & Karma, P.: Malignant lymphoma invading the facial nerve. *Arch Otolaryngol.* 99:433-436, 1974.
 - 54) Vital, C., Bonnaud, E., Arne, L., Barrat, M. & Leblanc, M.: Polyradiculonévrite — au cours d'une leucémie lymphoïde chronique — Etude ultrastructurale d'une biopsie de nerf périphérique. *Acta neuropath. (Berl.)* 32:169-172, 1975.
 - 55) Shoenfeld, Y., Aderka, D., Sandbank, U., Gadot, N., Santo, M. & Pinkhas, J.: Fatal peripheral neurolymphomatosis after remission of histiocytic lymphoma. *Neurology (NY)* 33:243-245, 1983.
 - 56) Larson, D. L., Rodin, A. E., Roberts, D. K., O'Steen, W. K., Rapperport, A. S. & Lewis, S. R.: Perineural lymphatics: Myth or fact. *Amer. J. Surg.* 112:488-492, 1966.
 - 57) 田久保海名譽, 北野元生: ヒト食道癌の神経周囲浸潤の電顕像について. *日病会誌* 72:264, 1983.
 - 58) 田久保海名譽, 高井 淳, 吉松信彦, 北野元生, 江

- 良英人：食道癌の神経周囲侵襲の病理形態学的研究。日病会誌 74：330, 1985.
- 59) Takubo, K., Takai, A., Yamashita, K., Yoshimatsu, N., Kitano, M., Sasajima, K. & Fujita, K.: Light and electron microscopic studies of perineural invasion by esophageal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 74:987-993, 1985.
- 60) 北野元生, 志佐 湊, 斎藤美智代：PNU誘発ラット胸腺リンパ腫の組織発生。日本癌学会総会記事 41：37, 1982.
- 61) Shisa, H. & Kitano, M.: Role of the thymus in propylnitrosourea-induced thymic lymphomagenesis in F344 rats. *JPN. J. Cancer Res. (Gann)* 77:572-578, 1986.
- 62) 北野元生, 志佐 湊：PNU誘発ラット胸腺リンパ腫の末梢神経侵襲 — とくに神経周膜浸潤の初期像について。日病会誌 73：410, 1984.
- 63) 北野元生, 志佐 湊：PNU誘発ラット胸腺リンパ腫の末梢神経侵襲 — 腫瘍の神経周膜内浸潤に伴う神経周膜の変化について。日病会誌 75：502, 1986.
- 64) 北野元生, 志佐 湊, 小林康人, 山田邦雄：末梢神経経由によるがんの浸潤および転移の機序—PNU誘発ラット胸腺リンパ腫についての電顕的研究。日本癌学会総会記事 46：263, 1987.
- 65) 北浦皓三, 渡辺善博, 石原由紀子, 高平汎志：Adriamycinに関する研究 — 実験腫瘍に対する効果について。 *Jpn. J. Antibiotics* 25:65-71, 1972.
- 66) Lynch, R. G., Medoff, G. & Valeriote, F.: A murine model for central nervous system leukemia and its possible relevance to human leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* 55:611-617, 1975.
- 67) Medawar, P.: Immunity to homologous skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.* 29:58-69, 1948.
- 68) Greene, H. S.: The transplantation of tumors to the brains of heterologous species. *Cancer Res.* 11:529-534, 1951.
- 69) Scheideberg, L., Levy, A. & Edelman, F.: Is the brain an "immunologically privileged site"? *Arch. Neurol.* 13:283-286, 1965.
- 70) Parker, H. L.: Involvement of the central nervous system secondary to primary carcinoma of the lung. *Arch. Neurol. Psychiat.* 17:198-213, 1927.
- 71) Schuster, H.: Über diffuse Meningealcarcinomatose. *Virchows Arch.* 280:194-203, 1931.
- 72) McMillian, J. A.: Meningitis due to carcinomatosis. *Br. Med. J.* 2:1452-1453, 1962.
- 73) Little, J. R., Dale, A. J. & Okazaki, H.: Meningeal carcinomatosis — Clinical manifestations. *Arch. Neurol.* 30:138-143, 1974.
- 74) Olson, M. E., Chernik, N. L. & Posner, J. B.: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer — A clinical and pathologic study. *Arch. Neurol.* 30:122-137, 1974.
- 75) Gonzalez-Vitale, J. C. & Garcia-Bunnell, R.: Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 37:2906-2911, 1976.
- 76) Ushio, Y., Chernik, N. L., Posner, J. B. & Shapiro, W. R.: Meningeal carcinomatosis: Development of an experimental model. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 36:228-244, 1977.
- 77) Kokkoris, C. P.: Leptomeningeal carcinomatosis — How does cancer reach the pia-arachnoid? *Cancer* 51:154-160, 1983.
- 78) Kristensson, K., Lycke, E. & Sjostrand, J.: Spread of herpes simplex virus in peripheral nerves. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 17:44-53, 1971.
- 79) Baringer, J. R. & Swoveland, P.: Persistent herpes simplex virus infection in rabbit trigeminal ganglia. *Lab. Invest.* 30:230-240, 1974.
- 80) Tangchai, P. & Vejajiva, A.: Pathology of the peripheral nervous system in human rabies. A study of nine autopsy cases. *Brain* 94:299-306, 1971.
- 81) Kida, Y., Kobayashi, T., Asano, Y. & Kageyama, N.: Involvement of subarachnoid space by tumor cells injected into peripheral nerve — An experimental study. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 23:17-22, 1983.
- 82) Eisenbach, L., Kushtai, G., Plaksin, D. & Feldman, M.: MHC genes and oncogenes controlling the metastatic phenotype of tumor cells. *Cancer Rev.* 5:1-18, 1986.
- 83) Feldman, M. & Eisenbach, L.: What makes

a tumor cell metastatic ? Scient. Amer.: Nov.:
40-47, 1988.