

転移性脊椎腫瘍の局所進展様式に関する病理学的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9206

転移性脊椎腫瘍の局所進展様式に関する病理学的検討

金沢大学医学部医学科整形外科科学講座 (主任: 富田勝郎教授)

藤 田 拓 也

四肢における悪性骨軟部腫瘍の局所進展様式は、一塊に摘出された切除標本の検討により明らかにされ、腫瘍細胞の進展を阻止する腫瘍抵抗性組織 (以下、バリアー組織と称する) も同定され、術前の安全な切除縁設定が可能となってきた。脊椎においては、今まで一塊とした腫瘍切除が困難だったため、その局所進展やバリアー組織に関する検討は全くされていない。最近、当教室で開発した脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) を施行することにより、脊椎腫瘍においても一塊とした切除が可能となった。本稿の目的は、脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) を施行した19例の転移性脊椎腫瘍症例の病理学的検討を中心に、マウスの脊椎転移モデルも参考にして、転移性脊椎腫瘍の局所進展様式の解明、ならびに脊椎において腫瘍進展を阻止している組織、すなわちバリアー組織の同定を行なうことである。脊椎全摘術施行症例の検討では、転移腫瘍細胞は、椎体内骨髄、特に椎体後方部に着床することが多く、その後、垂直方向では軟骨板、線維輪に、水平方向では、先ず後縦靭帯に、次に、肋椎関節、椎体側面骨膜、前縦靭帯へと到達していた。さらに、椎弓根骨髄内を通り椎骨後方要素へ及び、それらの骨膜にも達していたものもあった。これら、前縦靭帯、椎体側面骨膜、肋椎関節、線維輪、軟骨板、後縦靭帯、これに連続する骨膜、椎弓前面に存在する黄色靭帯、椎弓棘突起骨膜、棘間靭帯、棘上靭帯には腫瘍進展阻止効果が認められ、脊椎におけるバリアー組織と見なし得た。また硬膜に関してはマウス脊椎転移モデルの結果からこれも同様にバリアー組織と考えられた。すなわち椎骨はこれらのバリアー組織に囲まれた一つの区画 (コンパートメント) を形成していると結論できた。各バリアー組織にはその腫瘍進展阻止作用に強弱がみられ、軟骨板、前縦靭帯などは強いバリアー組織であり、後縦靭帯、椎体側面骨膜は弱いものであった。弱いバリアー組織は腫瘍細胞により脈管貫通部周囲より次第に破壊され、腫瘍のコンパートメント外への進展を許していた。特に後縦靭帯側方部分より硬膜外腔への経路は腫瘍が最もコンパートメント外へ進展しやすい経路であった。しかしバリアー組織が高度に破壊されていても、腫瘍浸潤最先端部は薄い膜様線維性組織で覆われており、脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) を施行した症例では腫瘍辺縁切除が可能であった。更に今回の検討で、隣接椎骨進展経路として、椎体隅角部より隣接椎体に、また傍脊柱筋より隣接椎弓に進展する経路の存在が判明した。マウス脊椎転移モデルの観察から、硬膜外腔に進展した転移腫瘍細胞は硬膜がバリアー組織であるため、硬膜を圧迫しつつ硬膜外腔を上下方向に進展するが、その範囲が4椎体以上に及ぶときには硬膜内浸潤の可能性が示唆された。以上の結果より、脊椎腫瘍においても四肢の骨軟部腫瘍同様にコンパートメント&バリアーの概念を導入することが可能と考えられ、その応用により安全な切除縁が計画でき、より局所根治性の高い手術が達成されると考察された。

Key words metastatic vertebral tumor, local extension, murine model, compartment, barrier

脊椎は悪性腫瘍転移の好発部位である。腫瘍の発育に伴い、椎体の破壊が生じ脊柱の支持性が失われ不安定性が生じる。また脊髄、神経根が直接圧迫され、これらにより疼痛、麻痺を生じ¹⁾、患者の日常生活の質 (quality of life, QOL) は著しく制限され、生命予後にも悪影響を与える。かつては転移性脊椎腫瘍に対する治療は対症療法にとどまり、その手術も脊髄除圧、固定が第一義とされ、局所根治を目的としたものではなかった。そのため早晚局所再発を来とし、その結果たるや QOL の改善、生命予後の延長とは程遠いものであった。しかし、近年の悪性腫瘍原発巣に対する早期診断法、化学療法、手術療法が飛躍的に進歩したことを踏まえ、当教室では、転移性脊椎腫瘍といえ

ども単発性の場合には可能なかぎり腫瘍学的に切除し局所根治を図ることをめざし、脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) を開発・試行してきた²⁾。

転移性脊椎腫瘍にたいし局所根治を目指すためには、転移性脊椎腫瘍の局所進展様式、すなわち、腫瘍が椎骨のどの部位に転移 (着床) しやすく、どの方向に広がりやすいか、また腫瘍進展に対して抵抗性の組織は存在するか、あるとすれば腫瘍細胞は如何にそれらを破壊し、隣接組織や隣接椎骨に進展していくのかなどを明らかにする必要がある。この問題点を明らかにすることにより、転移性脊椎腫瘍においても術前に安全な切除縁を計画することができ、その結果、腫瘍残存の可能性の少な

平成7年12月15日受付, 平成8年2月14日受理

Abbreviations: ALL, anterior longitudinal ligament; Ant. AF, anterior annulus fibrosus; Ant. P., anterior periosteum; Canal P., periosteum facing the spinal canal; Cost., costovertebral joint; CP, cartilage plate; CT, computed tomography; EVG, Elastica van Gieson stain; IS Lig., interspinous ligament; Lami. P., lamina

い、より局所根治性の高い手術が達成されるはずである。四肢の原発性骨軟部悪性腫瘍では、Enneking が切断もしくは一塊(en bloc)に切除した標本の病理学的な検討から腫瘍の局所進展様式を明らかにし、これを基にコンパートメント&バリアーの概念を確立したことによって⁹⁾、患肢温存術の局所根治性が保証されるに至った。しかし脊椎では、脊柱管の中を脊髄が走っているという解剖学的特殊性の故に、脊椎腫瘍の一塊切除は、とりもなおさず脊髄を含めた切除を意味したため、技術的に不可能とみなされ、切除標本に基づいた局所進展様式の病理学的研究は今まで全くなされてない。

脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) においては、脊髄を温存するため、硬膜内腫瘍浸潤の有無は局所根治性を左右する重要な因子である。Arguello ら⁹⁾ はマウスを用い転移性脊椎腫瘍モデルを作製し、転移腫瘍細胞の局所進展様式について検討した。本モデルを用いることにより、切除標本を用いた検討では不可能な、脊柱管部に及んだ転移腫瘍細胞の硬膜および脊髄への進展様式に関する検討も実験的に可能となった。

今回、転移性脊椎腫瘍の局所進展様式を明らかにするために、1) 脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) により一塊に摘出された切除標本を用い、病理組織学的な観点からの解析を行ない、2) マウスを用いた脊椎転移モデルを作製し、転移腫瘍細胞の硬膜内への腫瘍浸潤様式についても検討した。

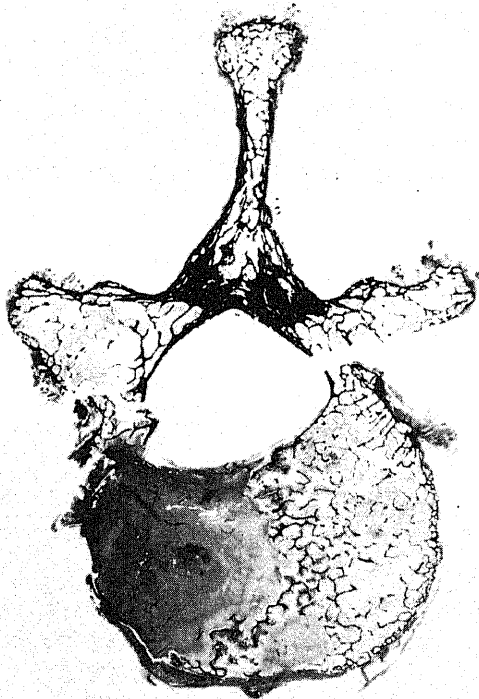


Fig. 1. Histological large section of whole axial slice (twelfth thoracic vertebra). Vertebral metastasis from renal cancer. Mallory Azan stain.

材料および方法

1. 切除標本による検討

1. 材 料

当科で1990年から1994年までの5年間に、転移性脊椎腫瘍に対して脊椎全摘術 (total en bloc spondylectomy) を施行し、腫瘍細胞と周囲組織との病理学的検討が可能であった19例を用いた。全例、骨スキャン、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) などの各種画像所見を含む全身検索にて、摘出椎骨以外に転移巣を認めない単発転移の状態であり、原発巣は根治切除術を施行後再発を認めていない症例である (平均経過観察期間46.8か月)。また単発性脊椎転移のみを認め、原発巣不明の5症例も検討に含めた。平均年齢は60.4±7.8歳、性別は男性12例、女性7例であった。摘出椎骨は1椎骨のみが16例で、連続する2椎骨を摘出した症例が3例あった。

2. 病理学的検討

摘出標本は10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬して固定したのち、マイクロカッティングマシン (cutting grinding system) (Exakt, Hamburg, Germany) を用いて、1椎骨の場合は、椎弓根を通るレベルにて約5mmの厚さにスライスし、また複数椎の場合は矢状正中面にて同様にスライスした。これをEDTA (和光純薬, 大阪) で脱灰しパラフィン包埋の後、サクラ滑走式マイクローム改良型 (サクラ精器, 東京) を用い大割標本を作製した (図1)。また残存組織は矢状面にて5mm間隔の完全連続切片にし、1症例平均30枚のプレパラートを作製した。染色にはHE染色, Mallory Azan 染色, およびエラスチカファンギンソン (Elastica van Gieson, EVG) 染色を用いた。

1) 腫瘍細胞の椎骨内存在範囲および椎骨内進展様式

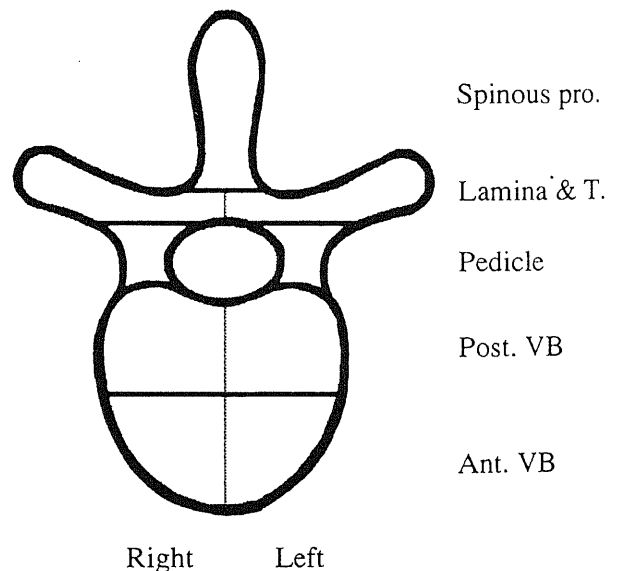


Fig. 2. Schema of each compartment. Ant. VB., anterior portion of vertebral body; Post. VB., posterior portion of vertebral body; Lamina & T., lamina and transverse process; Spinous pro., spinous process.

periosteum; MRI, magnetic resonance imaging; PLL, posterior longitudinal ligament; Post. AF, posterior annulus fibrosus; QOL, quality of life; SS Lig., supraspinous ligament; YL, yellow ligament

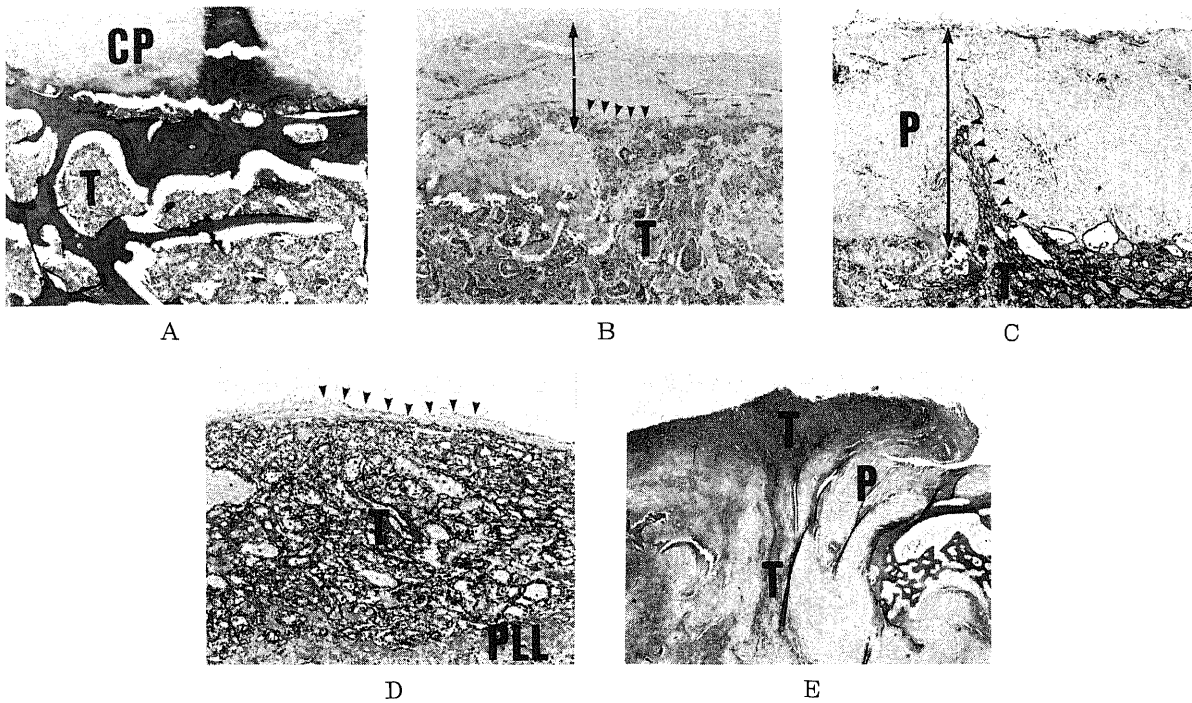


Fig. 3. Microphotographs showing each "grade". (A) G0. Cartilage plate serving as barrier is not destructive change at all. CP, cartilage plate; T, tumor cells. HE, $\times 10$ (B) G1. Less than half of width of the periosteum on the lateral side of the vertebral body serving as barrier is destroyed by tumor cells. Arrow heads indicate tumor cells invading the periosteum. Black arrow denotes the normal width of the periosteum on the lateral side of the vertebral body. T, tumor cells. HE, $\times 10$ (C) G2. More than half of periosteum on the lateral side of the vertebral body serving as barrier is destroyed by tumor cells. Arrow heads indicate tumor cells invading the periosteum. Black arrow denotes the normal width of the periosteum on the lateral side of the vertebral body. P, periosteum on the laterae side of the vertebral body; T, tumor cells. HE, $\times 10$ (D) G3. Tumor cells are covered with only a thin, fibrous membranous tissue (arrow heads). T, tumor cells; PLL, posterior longitudinal ligament. HE, $\times 25$ (E) G4. Tumor cells perforate through periosteum on the lateral side of the vertebral body. T, tumor cells; P, periosteum on the lateral side of the vertebral body. HE, $\times 5$

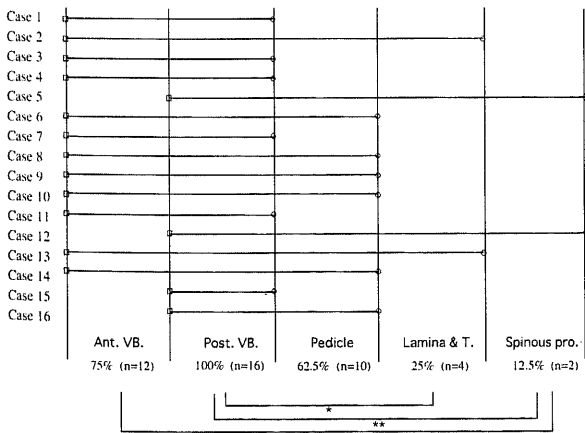


Fig. 4. Tumor location of affected vertebra in each case. Ant. VB., anterior portion of vertebral body; Post. VB., posterior portion of vertebral body; Lamina & T., lamina and transverse process; Spinous pro., spinous process. *P < 0.05, **P < 0.01.

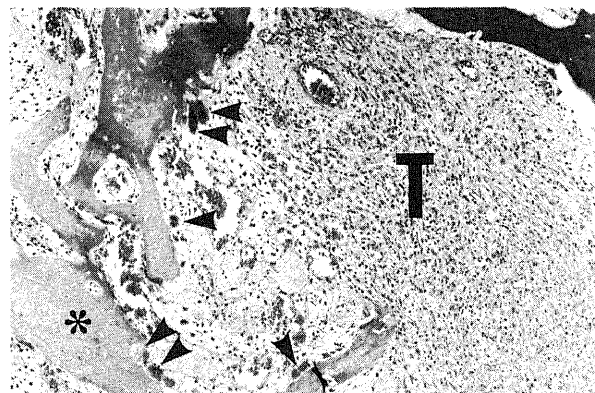


Fig. 5. Microscopic appearance of growth patterns in the bone marrow. Arrow heads denote osteoblastic cells destroying trabecular bone. T, tumor cells; *, trabecular bone. HE, $\times 25$

椎骨を椎弓根を通る水平面にて、椎体、椎弓根、椎弓、棘突起に分け、さらに椎体は前後左右に4等分し、また椎弓根、椎弓も左右の2区画に分け合計9区画に細分し(図2)、各々の症例で、腫瘍細胞が存在している範囲がどの区画かを検討した。各区画が腫瘍細胞に占拠されているかどうかの判定は以下のようにおこなった。すなわち、水平断の大割標本の画像をパーソナルコンピュータ (Power Macintosh 8100/80, Apple Computer, Inc., California, U.S.A.) に取り込んだ後、パブリックドメインソフト NIH Image (U.S. National Institutes of HealthのWayne Rasband 作) を用い、各区画の面積、および各区画内に存在する腫瘍の面積を測定した。これらにより各区画に占める腫瘍面積の割合を求め、その割合が50%以上の場合に、その区画は腫瘍に占拠されていると判断した。摘出椎骨が複数椎で水平断の大割標本が存在しない3例はこの検討から除

外し、合計16例を対象にした。また、大割標本を光学顕微鏡にて詳細に観察することにより、転移腫瘍細胞の椎骨骨髓内進展様式を原発腫瘍別に検討した。

2) 椎骨における腫瘍抵抗性組織(バリアー組織)の同定、各種バリアー組織への腫瘍細胞の到達頻度および浸潤度

前記同様に大割標本およびすべての連続切片を光学顕微鏡にて詳細に観察することにより、病理学的に転移腫瘍細胞の局所進展を阻止している組織を「椎骨における腫瘍抵抗性組織(以下、バリアー組織と称する)」と定義し、これらバリアー組織を同定した。また、各種バリアー組織への腫瘍細胞の到達頻度および最大浸潤度も検討した。浸潤度は、各組織の正常の厚さに対し、破壊なしをG0、1/2以下の浸潤をG1、1/2を越える浸潤をG2、薄い膜様組織のみで覆われているものをG3、全破壊をG4とした(図3)。バリアー組織の正常の厚みは骨皮質外縁

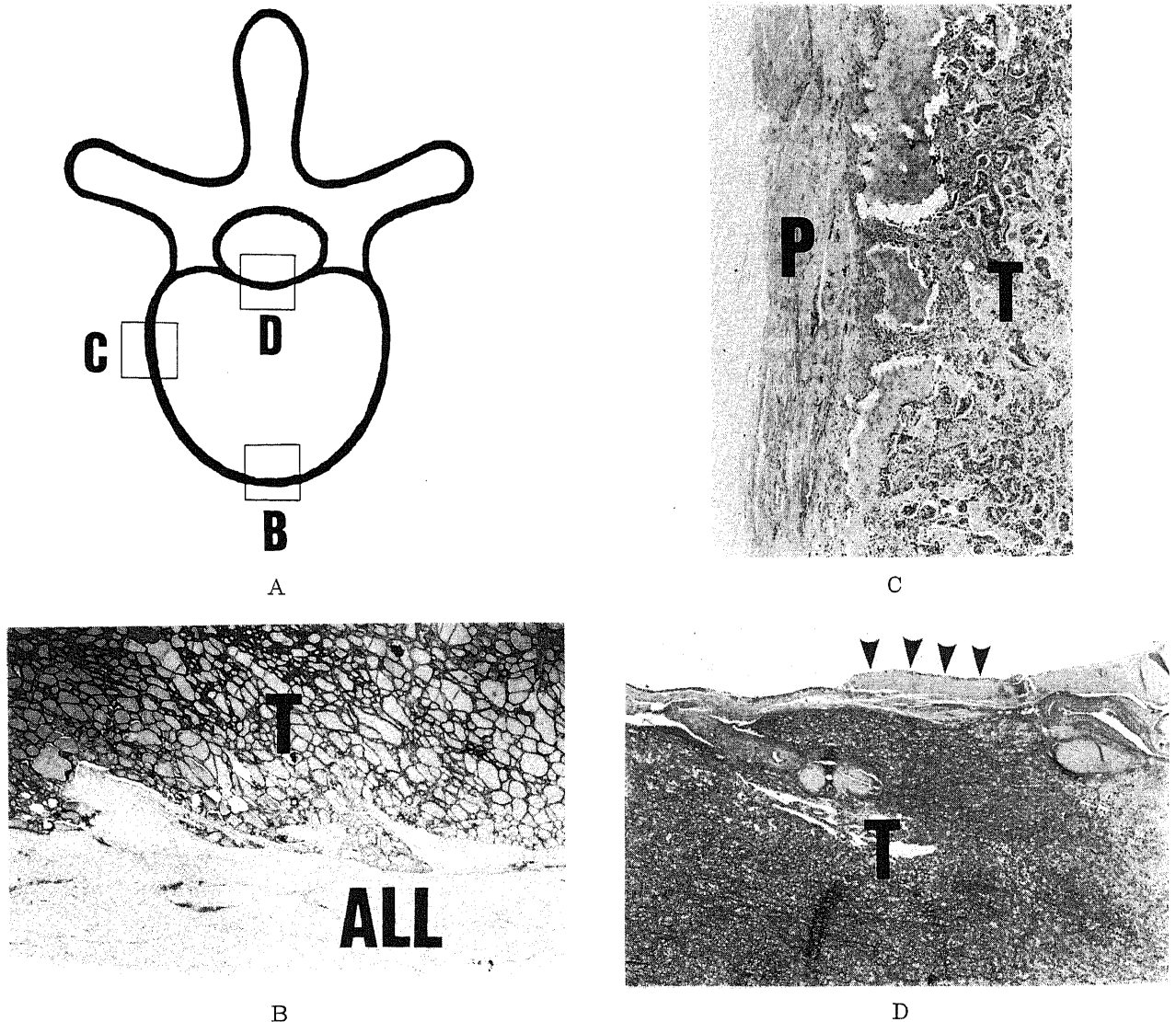


Fig. 6. Barrier tissues against tumor progression for horizontal direction. (A) Schematic diagrams of vertebra in horizontal plane. Representative histologies of areas (B), (C) and (D) are shown in Figs. B, C and D respectively. (B) Anterior longitudinal ligament serving as barrier against tumor progression. ALL, anterior longitudinal ligament; T, tumor cells. HE, $\times 10$ (C) Periosteum on the lateral side of the vertebral body serving as barrier. T, tumor cells; P, periosteum on the lateral side of the vertebral body. HE, $\times 30$ (D) Posterior longitudinal ligament (arrow heads) serving as barrier against tumor progression. T, tumor cells. HE, $\times 20$

より外側の距離とした。また線維輪など骨質外縁に存在するものでないときは、それら付着部の起始、停止間の距離を基準にした。さらに各々の症例の Grade 0~4 を平均した値を「バリアー浸潤度」とし、各バリアー組織ごとの浸潤の程度を定量化した。

3) 腫瘍細胞の椎骨外進展様式

転移腫瘍細胞の罹患椎骨外への進展様式を水平方向、垂直方向に分けて検討した。

II. マウス脊椎転移モデルによる検討

1. 材料

培養細胞には、金沢大学がん研究所化学療法部より供与された murine melanoma cell, B16/F10 を用いた。RPMI-1640 培地(日水製薬, 東京)に56℃で30分間加温し非動化した10%小牛胎児血清 (Hazleton, St. Lenexa, U.S.A.) と1%ペニシリン・ストレプトマイシン 10,000 単位 (Gibco, New York, U.S.A.) を加えた組織培養液を用いて、37℃, 7~7.5% CO₂ 水蒸気飽和の状態ですべて培養した。マウスには日本チャールズリバー (神奈川) より購入した C57/BL/6N, 6~8 週齢の雌15匹を用いた。

2. マウス脊椎転移モデルの作製

細胞を 150cm² の培養フラスコ (Becton Dickinson Labware, New Jersey, U.S.A.) で単層培養した。ほぼ細胞過密状態となった時点で、0.16M 磷酸緩衝生理食塩水 (phosphate-buffered saline, PBS) (日水製薬) で洗浄後、0.05%トリプシン (Gibco) で細胞を剥離し、ハンスク液(日水製薬)で2回洗浄し単細胞浮遊液とした。血球計算板(トーマ, 東京)で生細胞数を算定した後、2×10⁶個の細胞浮遊ハンスク液 0.2ml を作成し、マウスの左心室に注入した。注入方法は Arguello の方法⁹⁾に準じた。ネンブータル (大日本新薬, 大阪) (0.05mg/g 体重) 腹腔内投与にて麻酔したマウスを、仰臥位にて固定し、前胸部正中に1cmの皮切を入れ、大胸筋を剥離し、胸骨の2mm左側、第2肋骨より正中に向けて27ゲージ針を刺入した。鮮紅色の血液の逆流を確認後、すばやく細胞浮遊液を注入した。

3. 病理組織学的検討

腫瘍細胞注入後、1週目、2週目に各5匹づつ、麻酔下に開胸して顕微鏡下に右心耳を切開して瀉血した。約100mlのヘパリン加生理食塩水(ヘパリン50単位/ml)で全身灌流後、10%中性緩衝ホルマリン液にて灌流固定した。頸椎より仙椎まで軟部組織をつけて一塊に摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液に更に72時間浸潤後、EDTA で脱灰し、脊椎正中矢状面にてスライスした。パラフィン包埋切片をHE染色し、光学顕微鏡にて観察した。また、マウスの椎骨の正常解剖を知る目的で、同種正常マウス5匹の脊椎正中矢状面の切片を作成し、同様に観察した。

III. 統計学的検討

Barrier 浸潤度の検討には Wilcoxon 符号付順位検定 (Wilcoxon single rank test) を用い、他の検討には Fisher の直接検定法を用いた。いずれも P<0.05 以下を有意とした。

成 績

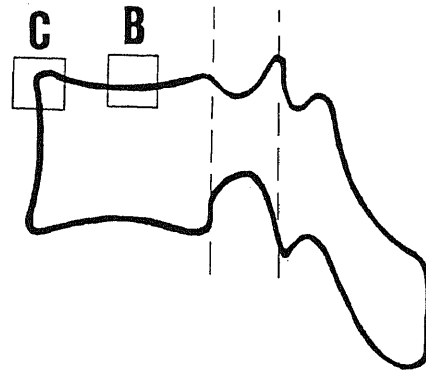
I. 切除標本による検討

1. 病理学的検討

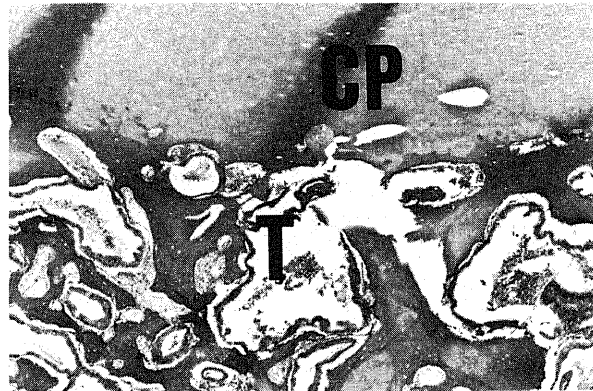
摘出標本の病理診断による原発臓器の内訳は腎癌8例、乳癌2例、甲状腺癌3例、肝細胞癌2例、その他膵癌、副腎癌、前立腺癌、肺癌がそれぞれ1例づつであった。

1) 腫瘍細胞の椎骨内存在範囲および椎骨内進展様式

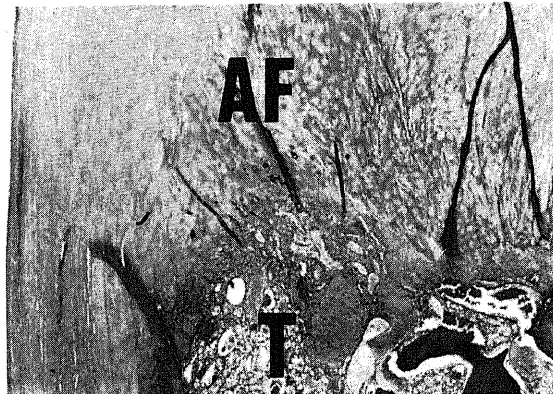
椎体右前方に腫瘍の存在を認めた症例は16例中11例 (68.8%) であった。椎体左前方は9例 (56.3%)、椎体右後方は13例 (81.3%)、椎体左後方は11例 (68.8%)、右椎弓根が8例 (50.0%)、左椎弓根が6例 (37.5%)、右椎弓が4例 (25.0%)、左椎弓が1例 (6.3%)、棘突起2例 (12.5%) であった。椎体、椎弓根、椎弓い



A



B



C

Fig.7. Microphotographs showing barrier tissues against tumor progression for vertical direction. (A) Schematic diagrams of vertebra in vertical plane. Representative histologies of areas (B) and (C) are shown in Figs. B and C respectively. (B) Cartilage plate serving as barrier against tumor progression. CP, cartilage plate; T, tumor cells. HE, ×32 (C) Annulus fibrosus serving as barrier. T, tumor cells; AF, annulus fibrosus. HE, ×16

ずれにおいても左右による統計学的有意差は認めなかった。そこで左右の区別をせずに椎体前方、椎体後方、椎弓根、椎弓、棘突起の5区画に分け、前記の結果を再検討した。その結果、椎体前方に腫瘍の存在を認めた症例は16例中12例(75.0%)、椎体後方には全例(100%)、椎弓根には10例(62.5%)、椎弓および横突起には4例(25%)、棘突起には2例(12.5%)で腫瘍の存在を認めた。椎体前方、後方間には統計上有意差は認めなかったが、椎体後方部分は椎弓、棘突起より有意に多く腫瘍の存在を認め、すべての症例で腫瘍が存在していた。また1区画のみに

腫瘍が存在した例は、椎体後方区画のみに存在した1例だけであり、それ以外の区画のみに腫瘍の存在を認めた症例はなかった。(図4)。

転移腫瘍は全例、連続性をもって進展しており、またEVG染色標本にて詳細に観察したが、骨髓内には明らかな脈管内腫瘍塞栓は認められなかった。

腎癌は8例中7例が明細胞型、1例が肉腫型であった。全例間質が乏しい髄様の腫瘍で、腫瘍胞巣内には骨梁の残存は全く認めなかった。腫瘍辺縁部では胞巣を形成しつつ骨梁間を浸潤

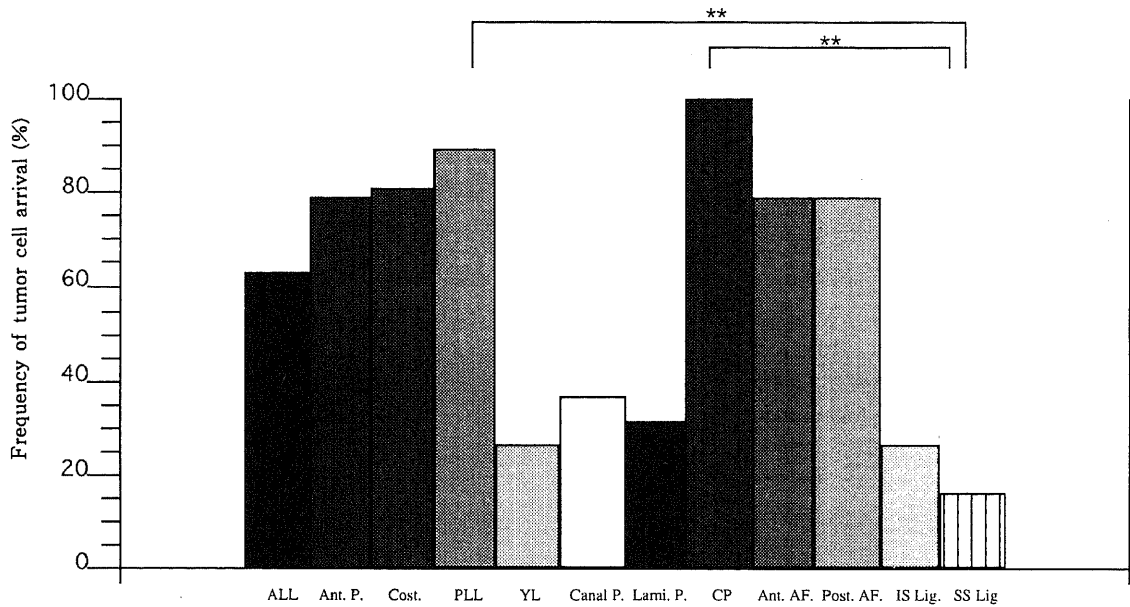


Fig. 8. Frequency of tumor cell arrival at each barrier. ALL, anterior longitudinal ligament; Ant. P., anterior periosteum; Cost., costovertebral joint; PLL, posterior longitudinal ligament; YL, yellow ligament; Canal P., periosteum facing the spinal canal; Lami. P., lamina periosteum; CP, cartilage plate; Ant. AF, anterior annulus fibrosus; Post. AF, posterior annulus fibrosus; IS Lig., interspinous ligament; SS Lig., supraspinous ligament. **P<0.01.

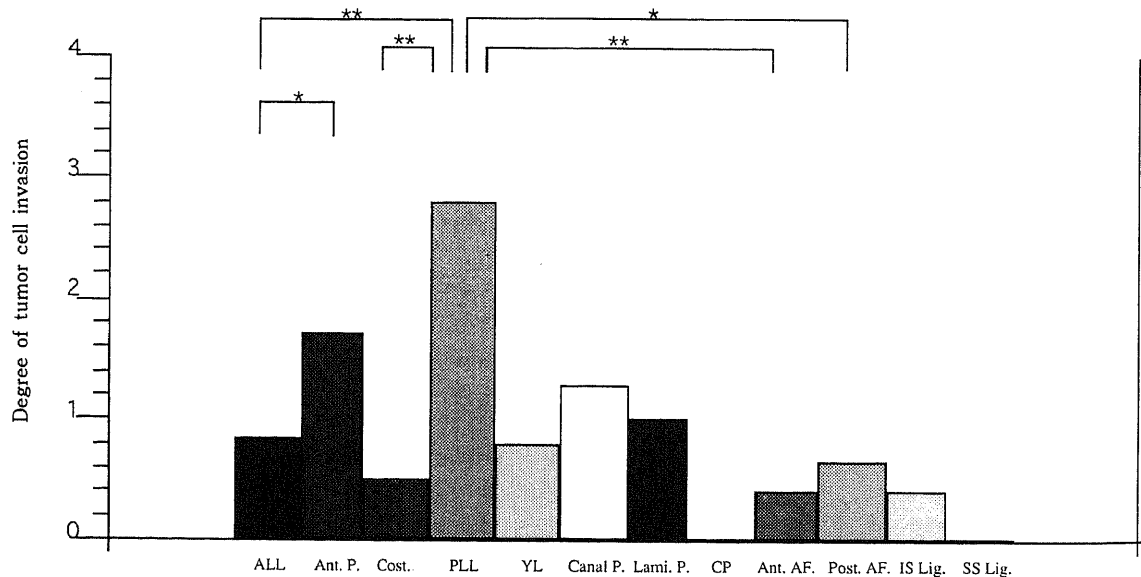


Fig. 9. Degree of tumor cell invasion at each barrier. ALL, anterior longitudinal ligament; Ant. P., anterior periosteum; Cost., costovertebral joint; PLL, posterior longitudinal ligament; YL, yellow ligament; Canal P., periosteum facing the spinal canal; Lami. P., lamina periosteum; CP, cartilage plate; Ant. AF, anterior annulus fibrosus; Post. AF, posterior annulus fibrosus; IS Lig., interspinous ligament; SS Lig., supraspinous ligament. *P<0.05, **P<0.01.

し、破骨細胞の活性化を伴う骨融解像も頻繁に見られた(図5)。甲状腺癌は3例とも濾胞癌であった。腫瘍組織内には骨梁の残存が目立った。腫瘍辺縁部では骨梁間を胞巣を形成しつつ浸潤し、破骨細胞の活性化を伴う骨融解像も散見された。乳癌は2例とも浸潤性乳管癌であり、間質結合組織が多く、骨融解像と骨形成像が混在していた。骨融解像の部位では腫瘍細胞自身もしくは間質結合組織により骨梁が直接破壊されており、破骨細胞の活性化は目立たなかった。骨形成像の部位では骨芽細胞により縁どられた線維性骨組織の形成が見られた。肝細胞癌の1例はEdmondson II型の腫瘍であり、腫瘍胞巣内には骨梁の残存を認めなかった。辺縁部は骨梁間を胞巣を形成しつつ浸潤し、破骨細胞の活性化を伴う骨融解像も見られた。肺癌の1例は腺癌で、腫瘍胞巣内に骨梁はかなり残存していた。辺縁部では破骨細胞の活性化を伴う骨融解像が著明で、骨梁間を浸潤性に増殖していた。前立腺癌の1例では、骨形成像が主で、骨融解像はほとんど認めなかった。膀胱癌の1例は、間質が多い腺癌で、腫瘍内には骨梁の残存も見られた。腫瘍辺縁部では、破骨細胞の活性化は乏しく、腫瘍自身もしくは腫瘍間質による骨融解像が目立った。副腎癌の1例は未分化な肉腫型腫瘍で、骨梁

の残存が目立った。腫瘍辺縁部は骨梁間を浸潤性に進展し、破骨細胞の活性化を伴う骨融解像も認めた。

2) 椎骨におけるバリアー組織の同定、各種バリアー組織への腫瘍細胞の到達頻度および浸潤度

転移腫瘍細胞の進展を阻止しているバリアー組織としては以

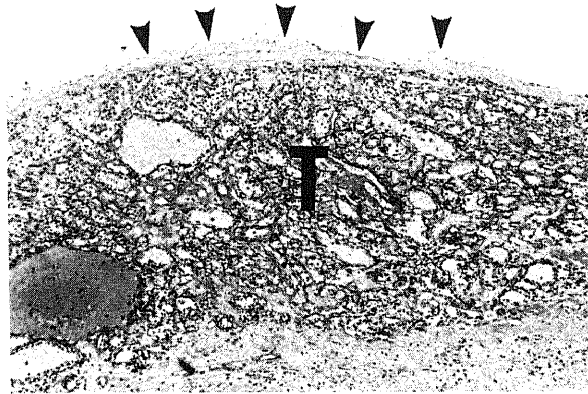


Fig. 11. This microphotographs showing that tumor cells are covered with only a thin, fibrous membranous tissue. Arrow heads indicate a thin, fibrous membranous tissue. T, tumor cells. HE, ×50



A



B

Fig. 10. Microphotographs showing that tumor cells infiltrate and destroy the barrier along the vessels which perforate it. (A) Low power microphotograph. Arrow heads indicate the vessels which perforate the anterior longitudinal ligament. T, tumor cells; ALL, anterior longitudinal ligament. HE, ×20 (B) High power microphotograph. Arrow heads indicate the vessels. T, tumor cells. HE, ×80

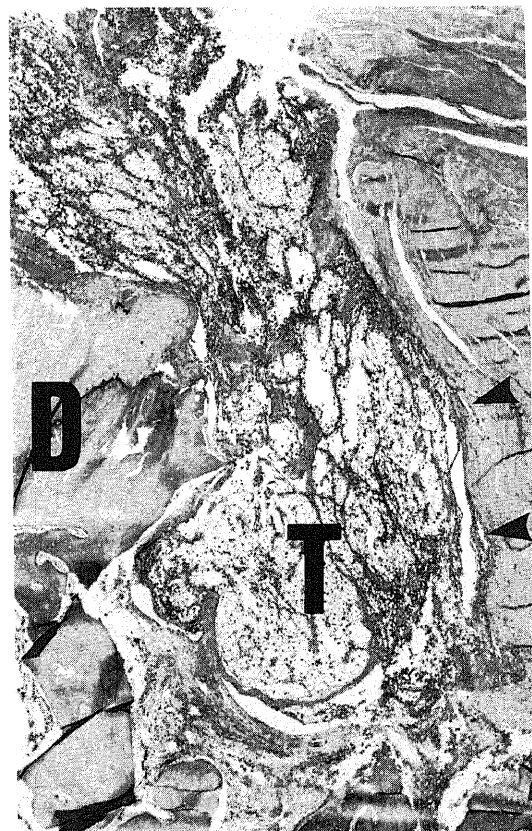


Fig. 12. This microphotographs showing that tumor cells invade from the edge of the vertebral body into the neighboring vertebral body along the vessels. Arrow heads denote the vessels running beneath the posterior longitudinal ligament. D, disc; T, tumor cells. HE, ×30

下に述べるものが確認された。椎体前方においては、前縦靱帯(図 6B)、椎体側面骨膜(図 6C)、胸椎においては各種靱帯成分を含む肋椎関節がバリアー効果を有していた。また脊柱管に面する部位では、後縦靱帯(図 6D)、これに連続する骨膜、椎弓前面に存在する黄色靱帯、さらに椎骨後方成分では、椎弓棘突起骨膜、棘間靱帯、棘上靱帯がバリアー組織と考えられた。椎体上下端では、線維輪(図 7B)、軟骨板が強力なバリアー効果を示していた(図 7C)。

各種バリアー組織における腫瘍の到達頻度を図 8 に示す。水平方向の腫瘍進展に対する各種バリアー組織のなかで、最も腫瘍が到達している頻度の高かったものは後縦靱帯であり、19例中17例(89.5%)と非常に高頻度であった。以下、肋椎関節、椎体側面骨膜、前縦靱帯、脊柱管骨膜、椎弓骨膜、黄色靱帯、棘上靱帯の順であった。一方、上下方向の腫瘍進展に対するバリアー組織では、軟骨板には全例(100%)で腫瘍細胞が接していた。また線維輪は前方部分、後方部分に2分して検討したが、共に15例ずつ(78.9%)であった。後縦靱帯および軟骨板と棘上靱帯との間に統計学的有意差を認めた(図 8)。

各種バリアー組織のバリアー浸潤度を図 9 に示す。最もバリアー浸潤度の大きいものは後縦靱帯で2.8であり、逆に最も小さいものは、棘上靱帯、軟骨板ともに0であった。後縦靱帯は

前縦靱帯、肋椎関節、軟骨板、後方線維輪と比較し有意に浸潤度が大きかった。また前縦靱帯と椎体側面骨膜との間にも有意差を認めた(図 9)。

3) 腫瘍細胞の椎骨外進展様式

腫瘍細胞の水平方向の進展は、椎骨辺縁の上記各種バリアー組織により拒まれていた。しかし、特にバリアー浸潤度の大きい組織においては、これを貫通する脈管周囲から、徐々にバリアー組織そのものを破壊していた(図 10A, B)。しかし、バリアー組織を構成しているヒアリン化した密なコラーゲン線維が腫瘍により完全に破壊消失した状態にあっても、薄い膜様線維性組織が腫瘍を覆うことが多かった(図 11)。最終的に2例に後縦靱帯側方より硬膜外腔に、1例に椎体側面から傍脊柱部へ、1例に椎弓、棘突起骨膜より傍脊柱筋へ、腫瘍が浸潤していた。また1例で脊柱管後面では黄色靱帯が強力なバリアー効果を果たしていたものの、正中に存在する裂隙より硬膜外腔に腫瘍浸潤を認めた。

腫瘍細胞の垂直方向の進展は、全例が軟骨板によって完全に拒まれていた。しかし、2例に椎体隅角部より、前縦靱帯および後縦靱帯下に存在する血管周囲に沿って上下椎体に進展していた(図 12)。また棘突起前方下縁より黄色靱帯後面に沿って棘間靱帯側方を通り下位棘突起上縁へ進展する症例が1例みられた。

II. マウス脊椎転移モデルによる脊柱管部位の検討

1. マウス椎骨の正常解剖

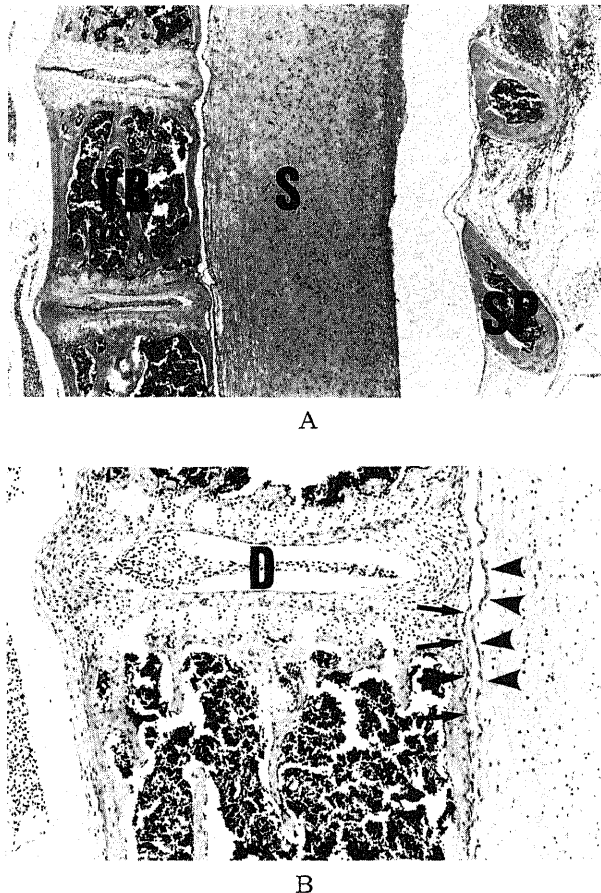


Fig. 13. Normal anatomy of murine spine in sagittal section. (A) Low power microphotograph. VB, vertebral body; S, spinal cord; SP, spinous process. HE, $\times 20$ (B) High power microphotograph. Arrows denote posterior longitudinal ligament. Arrow heads denote dura mater. D, disc. HE, $\times 50$

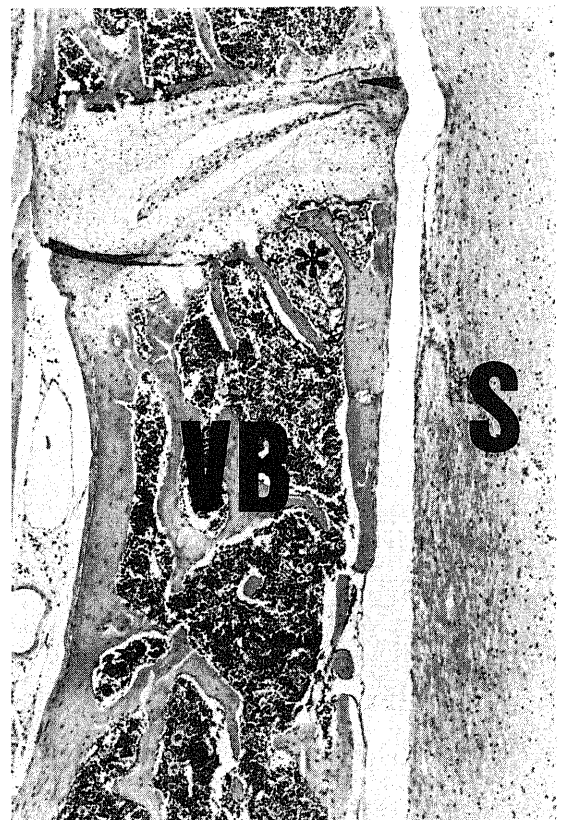


Fig. 14. Microphotograph showing sagittal section of murine vertebrae 1 week after tumor injection. Tumor cells form their focus in proximity to the cartilage plate. *, tumor cells; VB, vertebral body; S, spinal cord. HE, $\times 48$

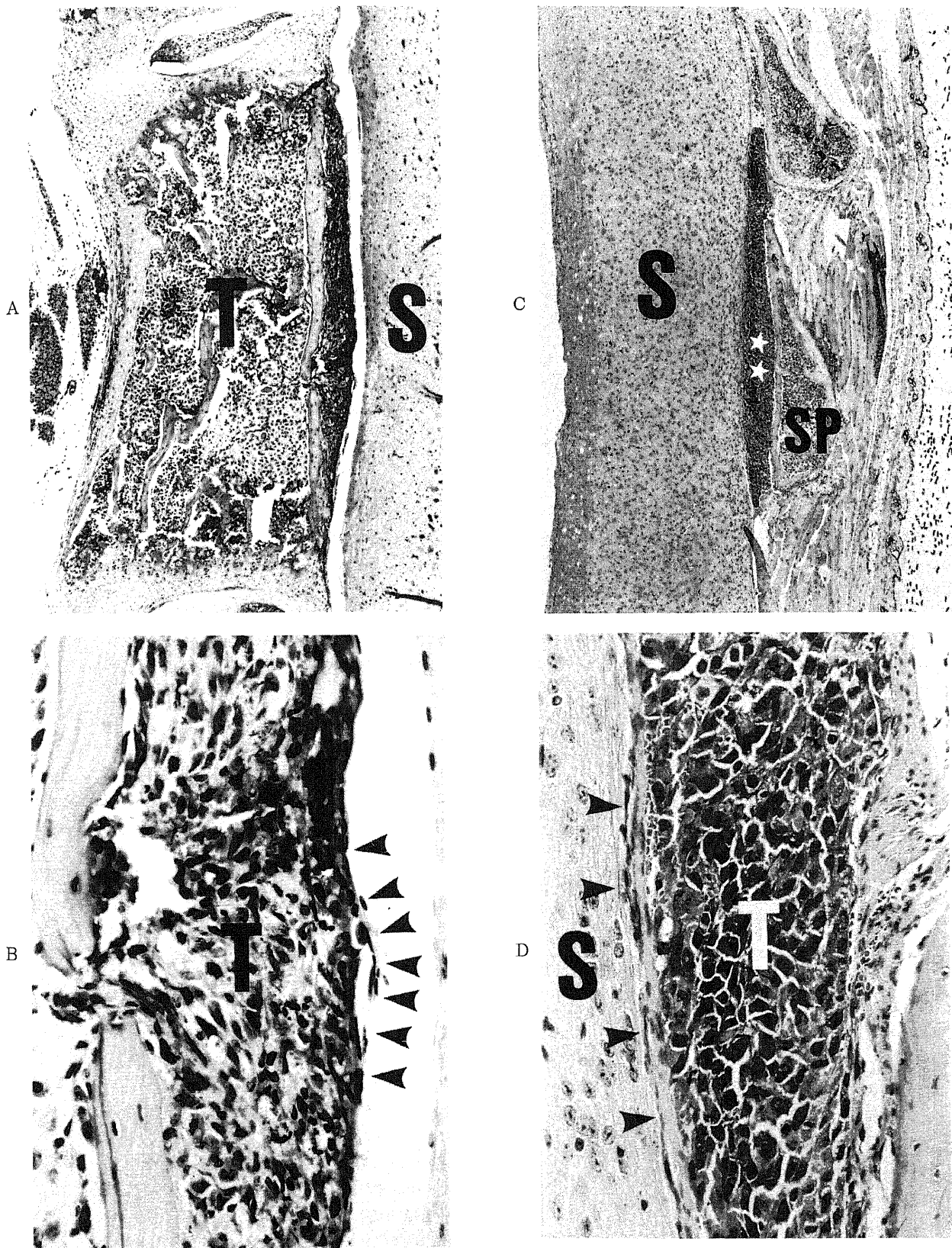


Fig.15. Microphotograph showing sagittal section of murine vertebrae 2 week after tumor injection. (A) Low power microphotograph. Spinal cord is slightly compressed anteriorly by tumor cells. T, tumor cells; S, spinal cord. HE, $\times 30$ (B) Higher magnification of the portion of Fig.15 (A). Tumor cell progression is blocked completely by dura mater (arrow heads). T, tumor cells. HE, $\times 120$ (C) Low power microphotograph. Spinal cord is slightly compressed posteriorly by tumor cells. ☆, tumor cells; S, spinal cord; SP, spinous process. HE, $\times 30$ (D) Higher magnification of the portion of Fig.15 (C). Tumor cell progression is blocked completely by dura mater (arrow heads). Direct tumor invasion into spinal cord can not be noted at all. T, tumor cells; S, spinal cord. HE, $\times 120$

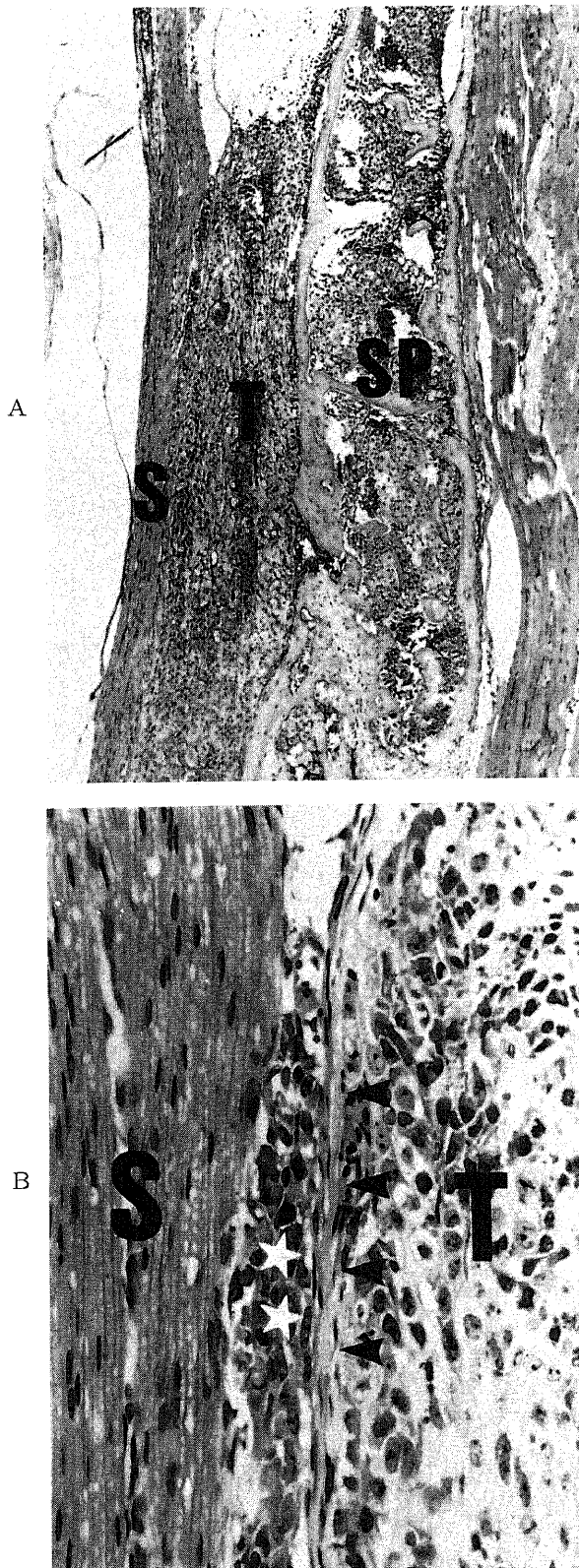


Fig. 16. Microphotograph showing sagittal section of murine vertebrae 2 week after tumor injection. (A) Low power microphotograph. Spinal cord is invaded severely by tumor cells which arising from spinous process. T, tumor cells; S, spinal cord; SP, spinous process. HE, $\times 48$ (B) High power microphotograph. Tumor cells invade into spinal cord beyond the dura mater (arrow heads). ☆☆, tumor cells invading into spinal cord; T, tumor cells; S, spinal cord. HE, $\times 120$

マウスの椎骨の解剖学的構築は概ね人体の椎骨と類似していた。マウスでは頸椎が7個、胸椎が13個、腰椎が6個存在していた。すべての椎骨は、椎体、棘突起を含む後方要素、それに人体では椎弓根にあてはまる側方要素とで構成されていた。椎体間には軟骨板と、線維輪、髄核で構成された椎間板が存在した。椎体後面の脊柱管に面する部位には後縦靭帯が存在し、さらに後面には硬膜が存在し、一部で両者は接していたが、硬膜外腔の存在を認めた。また硬膜内には脊髄が存在していた(図13A, B)。

2. 脊柱管部位の病理学的検討

腫瘍細胞注入後、1週目には、5匹中1匹(5椎骨)に脊椎転移巣を認めた。腫瘍細胞の局在は、椎体上下の軟骨板に接する部位を中心に存在していた(図14)。しかし、椎体から脊柱管に、もしくは椎弓より脊柱管に腫瘍細胞が進展している像は観察されなかった。

2週目においては、病理学的には5匹全例に脊椎転移巣を認め、合計52椎骨、1匹平均10.4椎骨に転移腫瘍細胞が存在していた。また5匹中1匹に下肢麻痺が生じた。21椎骨において、転移腫瘍細胞が硬膜外腔に進展し、脊髄前方、後方、もしくはその両側より脊髄を圧迫していた(図15A, B, C, D)。硬膜外腔での上下方向の腫瘍進展範囲は1椎体以内のものが10部位、1椎体以上2椎体以内のものが10部位、4椎体におよんだものが1部位であった。この中で4椎体のレベルにまで上下方向に腫瘍進展を認めた1部位で、腫瘍細胞は硬膜を破壊し脊髄内に直接浸潤していた(図16A, B)。しかし、他の20部位において硬膜は腫瘍の進展を完全に阻止し、脊髄内への直接浸潤は認めなかった(図15A, B, C, D)。

考 察

Enneking⁹⁾は原発性骨軟部腫瘍の局所進展様式は、腫瘍進展に抵抗性を有する腫瘍抵抗性組織(バリアー組織)に影響されると述べ、バリアー組織として骨膜、関節軟骨、関節包、筋膜などを挙げた。さらに、これら組織に囲まれた区画(以下、コンパートメントと称する)外で腫瘍を切除するコンパートメント&バリアーの概念を提唱した。また川口ら¹⁰⁾は各種バリアー組織をその効果に応じて大別することにより、切除縁を明確かつ実践的なものとした。さらにTomitaら²⁰⁾はこの概念を脊椎腫瘍に応用し、それに基づき、安全な切除縁が獲得できるように手術を計画しかつ実践してきた。実際、この概念は四肢以外の筋骨格部位にも応用されるものであるが、脊椎においては四肢と比較し骨髄内進入脈管数が多く、血行が豊富であり、また骨皮質も薄いという解剖学的特徴があるため⁷⁰⁾、実際の切除標本を用いて、病理学的に脊椎の各種バリアー組織を同定し、その効果の強弱を評価することは必要不可欠であった。

本検討により、脊椎では、以下の組織がバリアー組織と考えられた。すなわち、前縦靭帯、椎体側面骨膜、胸椎においては各種靭帯成分を含む肋椎関節、線維輪、軟骨板、後縦靭帯、これに連続する骨膜、椎弓前面に存在する黄色靭帯、さらに椎弓棘突起骨膜、棘間靭帯、棘上靭帯である。またマウス脊椎転移モデルの結果から、硬膜もバリアー組織と考えられた。以上より1つの椎骨はバリアー組織で囲まれた1つのコンパートメントを形成していることが病理学的に確認された。

軟骨板は全例において腫瘍細胞が接していたにもかかわらずバリアー浸潤度は0であったことより、非常に強いバリアー効

果を有していると考えられた。軟骨組織には蛋白分解酵素阻害物質や腫瘍の血管新生を抑制する物質が実験的に証明されており⁹⁾、また四肢においても関節軟骨は非常に強力なバリアー効果を有することが確認されている¹⁰⁾。また安間ら¹¹⁾は軟骨板に亀裂を認め血管の進入を認めた症例においても、腫瘍細胞の浸潤は認めなかったことより、椎間板の圧力が椎体より高いことも腫瘍細胞浸潤を妨げる一因となっていると考察している。

前縦靱帯も半数以上で腫瘍細胞が接しているにもかかわらずバリアー浸潤度は低く、強いバリアー効果を有していると考えられる。一方、後縦靱帯は破壊の程度が最も強く、前縦靱帯と比較し統計的に有意にバリアー浸潤度が高かった。しかし、腫瘍到達頻度は後縦靱帯で89.5%、前縦靱帯では63.2%であり両者に有意差は認めなかったことより、後縦靱帯のバリアー効果は前縦靱帯のそれと比較し弱いものであると結論された。後縦靱帯は前縦靱帯と比較すると、バイオメカニカルな強度は約半分であったとの報告がある¹²⁾。また椎体への血行路は、動脈は椎体前方、側方、後方から椎体内へとおよそ均等に進入しているが¹³⁾、静脈は椎体の中央を水平に走る1ないしは2本の太い椎体静脈(basivertebral vein)が椎体の後壁から、後縦靱帯を貫通し前内椎骨静脈叢に注ぐ¹⁴⁾。したがって、後縦靱帯は前縦靱帯と比較し、その強度が弱く、かつ貫通血管数が多いためバリアー効果が弱いと考えられた。

黄色靱帯も5例中4例がバリアー浸潤度が0と非常に強いバリアー効果を有していた。この靱帯は他の靱帯と異なり、組織学的には80%の弾性線維と20%のコラーゲン線維よりなる¹⁵⁾ことより、弾性線維がコラーゲン線維と比較し腫瘍抵抗性が強い可能性が示唆される。しかしこの靱帯は椎弓前面の下半分と下位椎弓の上方1/4に付着する。また左右対照に存在し正中には間隙が存在する¹⁶⁾。したがって椎弓前面すべてを覆っているわけではなく、腫瘍細胞は黄色靱帯の存在しない部位より椎弓骨膜を浸潤し、もしくは5例中1例に認めたように黄色靱帯正中より脊柱管に進展する可能性がある。

次に、転移腫瘍細胞の局所進展様式について考察する。転移腫瘍細胞は椎骨骨髓内を骨融解性、あるいは骨形成性、もしくはその両者を混在しつつ連続性に進展していた。また骨融解性腫瘍の中でも、破骨細胞の活性化を伴うものと、活性化を伴わず腫瘍細胞自身による骨融解像を認めるものが観察された。Carter¹⁷⁾は剖検例の検討より、骨髓転移初期には破骨細胞が活性化されることにより骨融解が起り、ある程度腫瘍細胞が増殖すると腫瘍細胞自身により骨融解が起ると推測している。しかし、本検討に用いた症例は、脊椎単発転移例であり、骨髓転移初期とも考えられるにもかかわらず両者の骨融解像を認めたことより、腫瘍細胞の種類によっても骨融解機序が異なることが示唆された。

本検討で、垂直方向の腫瘍進展経路、特に隣接椎体への進展には、椎体隅角部から後縦靱帯もしくは前縦靱帯の下の線維輪外層内を通る経路が観察された。椎体隅角部(ring apophysis)では強力な腫瘍抵抗性組織である軟骨板が欠損しており、線維輪の最表層のコラーゲン線維が椎体に直接付着している¹⁸⁾。したがって、腫瘍細胞は軟骨板を避け、線維輪表層の脈管周囲に沿って進展すると考えられた。Yasumaらも椎間板への腫瘍細胞の進展経路として椎体隅角部からの進展を認めたと報告している¹¹⁾。しかし、隣接椎体に腫瘍が及んでいた症例は19例中2例のみであり、その頻度は少なく、また線維輪後方のバリアー

浸潤度は後縦靱帯と比較し有意に低かった。この事実は、後縦靱帯は線維輪、椎体隅角部に強く密に付着しているが、椎体後面へは粗く弱く付着している¹⁹⁾という解剖学的背景と合致する。つまり、椎体後面に達した腫瘍細胞は、隅角部から隣接椎体に進展するよりも、椎体後面に粗く弱く付着している後縦靱帯を脊柱管側に押し上げ、次第にこれを破壊浸潤する進展様式の方が優勢と考えられる。また椎体前面についても前縦靱帯と同様な解剖学的背景のため²⁰⁾、隣接椎体に進展するよりはむしろ傍脊椎部に進展しやすいと考えられる。一方、椎骨後方要素での垂直方向の腫瘍進展は、椎弓骨膜を破壊し、棘間靱帯の存在しない傍正中を通り上下方向に進展していた。すなわち、棘間靱帯自体は強力なバリアー効果を果たすものの、面積が小さく、結局、腫瘍細胞はその周囲より進展するものと考えられた。

水平方向のコンパートメント外への腫瘍進展経路は、後縦靱帯側方から硬膜外腔への経路が最も多く観察され、椎体側面骨膜から傍脊椎部、椎弓骨膜から傍脊椎筋への経路も存在した。特に椎体側面骨膜と、隣接する前縦靱帯のバリアー浸潤度は有意に椎体側面骨膜の方が大きく、椎体前方においては前縦靱帯を貫通しコンパートメント外へ腫瘍が進展することは稀であると推測される。またこれらバリアー組織への腫瘍浸潤は、貫通する脈管周囲の疎な組織に沿い、次第にバリアー組織全体を破壊貫通するものであった。Ennekingら²¹⁾、Simonら²²⁾は骨幹部の腫瘍細胞は骨端軟骨によりある程度進展を阻止されるが、骨端線中央部に存在する脈管進入路周囲に沿って骨端に進展すると報告している。また古味²³⁾もバリアー組織を貫通する血管周囲からの腫瘍進展を認めたと報告している。したがって、バリアー組織を貫通する脈管数は椎骨においてもバリアー効果の強弱を決定する重要な因子の一つであると考えられる。さらに、今回の検討では明らかな脈管内腫瘍塞栓が観察されなかったことより、腫瘍細胞が血行性にバリアー組織を貫通しコンパートメント外へ進展することは、転移の初期においては稀であると考えられる。したがって、単発性の転移性脊椎腫瘍においては、コンパートメント&バリアーの概念を導入することにより、より局所根治性の高い手術が達成されると推測された。

また特筆すべきは、後縦靱帯などのバリアー組織が腫瘍により破壊消失した状態であっても、非常に薄い膜様線維性組織が腫瘍を覆っている症例を認めたことである。臨床的には、腫瘍をこの組織を付けて容易に剝離可能であれば、その手術の術後切除線評価は辺縁切除(marginal margin)となり、腫瘍内切除(intralesional margin)とはならない²⁴⁾。実際、脊椎全摘術(total en bloc spondylectomy)を施行した症例において、この組織が腫瘍を覆っていた部位は、すべて注意深い操作により用手的に剝離可能であり辺縁切除が確保できた。解剖学的に、後縦靱帯の外の硬膜外腔には脂肪組織とともに疎な結合組織が存在し²⁵⁾、また前縦靱帯、椎体骨膜の外側の傍脊椎部には、胸椎部で壁側胸膜との間に結合組織が存在し、また腰椎部では横隔膜、腰筋が存在する²⁶⁾。したがって、これらバリアー組織が破壊されても、宿主側の反応として、結合組織中に存在する間葉系細胞の増殖により薄い膜様線維性組織が腫瘍細胞表面に形成されると考えられる。

硬膜内腫瘍浸潤に関しては、剖検例の検討から、血行性の経路であることが推測されており²⁷⁾、直接、脊椎の転移病巣が硬膜を破壊し、脊髓に浸潤していた症例の報告は見当たらない。

今回、切除標本の検討で対象とした19例全例において、術中、転移腫瘍細胞と硬膜は注意深い操作により剝離可能であり、かつ硬膜の外観が正常であったことより、硬膜内浸潤はないものと判断された。一方、マウス脊椎転移モデルによる検討では、上下方向に3椎体以内の範囲の脊柱管部の腫瘍では、硬膜がバリアー効果を有し、腫瘍の硬膜内への直接浸潤は認めず、硬膜外から脊髄を圧迫していた。しかし、上下方向で4椎体の範囲に及ぶ脊柱管部の腫瘍進展では硬膜を破壊し、直接脊髄内に浸潤していた。したがって、脊柱管部に進展した腫瘍細胞は、硬膜に腫瘍進展を阻まれ、疎な空間である硬膜外腔を上下方向に進展するが、多椎体にわたり硬膜外腫瘍を認めたときには、脊髄内に直接浸潤している可能性が示唆された。今後、生体内においては、どれくらいの範囲にまで硬膜外腫瘍が進展したならば直接脊髄に浸潤するかについての詳細な検討が必要であろう。

最後に椎骨転移巣の初発部位について考察する。転移巣の椎骨内存在範囲に関する報告はいくつか存在する²⁸⁾²⁹⁾。Asdourianら²⁸⁾はMRIを用いた検討にて椎体後方部位が転移初発部位であると結論づけており、またコンピューター断層撮影装置(computed tomography, CT)を用いた検討でも同様な結果が報告されている²⁹⁾。しかしMRIでは腫瘍周囲の反応性浮腫層(edematous reactive zone)は腫瘍自身と同じ信号強度を呈し、腫瘍の過大評価につながり³⁰⁾、またCTにおいては椎骨内骨梁が腫瘍により破壊されている部位が捉えられているだけであって逆に過小評価につながる可能性がある。本検討では、切除標本の病理所見から直接的に腫瘍の存在範囲を検討した。その結果、椎体後方成分が椎弓、棘突起と比較し有意に腫瘍存在を多く認めたものの、椎体前方、椎弓根とは有意差は認めなかった。しかしながら、椎体前方、もしくは椎弓根に腫瘍進展のあるものはすべて椎体後方にも腫瘍進展を認め、また1例に椎体後方部位のみに腫瘍進展を認めたことより、椎体後方部分が転移巣初発部位であることが多いと考えられた。Batsonは椎骨静脈系を介する脊椎転移の可能性を示唆し³¹⁾、Comanら³²⁾は実験的にこの経路を証明した。椎体後方にはBatsonの静脈叢につながる太い椎体静脈が存在することより、Batsonの静脈叢を介し血行性に椎骨にたどりついた腫瘍細胞は、椎体静脈から逆行性に椎体後方に進入し、この部位で血流がうっ滞することにより、椎体後方骨髄に着床し転移巣を形成するものと考えられる。

結 論

脊椎全摘術(total en bloc spondylectomy)を施行した19例の切除標本と、マウス脊椎転移モデルを用い、転移性脊椎腫瘍の局所進展様式についての研究を行ない、以下の結論を得た。

1. 脊椎では、以下の組織が腫瘍細胞の進展を阻止するバリアー組織と考えられた。すなわち、前縦靭帯、椎体側面骨膜、胸椎においては各種靭帯成分を含む肋椎関節、線維輪、軟骨板、後縦靭帯、これに連続する骨膜、椎弓前面に存在する黄色靭帯、さらに椎弓棘突起骨膜、棘間靭帯、棘上靭帯がバリアー組織である。また脊柱管部では硬膜もバリアー組織と考えられた。以上より一つの椎骨はこれらバリアー組織に囲まれた一つのコンパートメントを形成していると結論できた。

2. 上記バリアー組織の中で、後縦靭帯が最も転移腫瘍細胞によって破壊されている程度が強く、かつコンパートメント外

に腫瘍が進展しやすい部位であった。一方、軟骨板は最も強力なバリアー効果を有していた。

3. 椎骨内存在範囲、椎骨内および椎骨外進展様式の検討結果から、転移性脊椎腫瘍の局所進展様式は以下のように考えることができた。転移腫瘍細胞は、椎体後方部に着床し、椎体内骨髄を増殖進展する。垂直方向ではバリアー組織である軟骨板、線維輪に達し、水平方向では、後縦靭帯に達し、肋椎関節、椎体側面骨膜、前縦靭帯へと到達する。椎弓根を通り椎骨後方要素へも進展しその骨膜に達する。後縦靭帯は弱いバリアー組織であり、脈管貫通部周囲より次第に破壊されるが、多くは薄い膜様線維性組織が表面を覆う。しかし、後縦靭帯側方部分から硬膜外腔に浸潤することもある。また椎体側面骨膜、椎弓骨膜も破壊され、同様に薄い膜様線維性組織が表面を覆うが、時に傍脊椎部、傍脊柱筋に進展する。腫瘍細胞は椎体隅角部より隣接椎体に、また傍脊柱筋より隣接椎弓にも進展する。

4. 硬膜外腔に進展した転移腫瘍細胞は硬膜外腔を上下方向に進展するが、硬膜がバリアー効果を有するため、硬膜内浸潤は稀である。しかしその範囲が多椎体(マウスでは4椎体以上)に及ぶときは、硬膜を破壊し硬膜内直接浸潤の可能性もある。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師富田勝郎教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接の御指導、御校閲を賜りました金沢医科大学病理学第2講座上田善道助教授に深く感謝致します。また本研究の遂行に際し、多大なる御協力を頂きました金沢大学整形外科学講座川原範夫講師に深謝致します。さらに、貴重な御助言と御協力を頂きました金沢大学解剖学第2講座田中重徳教授に心から感謝いたします。

なお、本論文の要旨の一部は、第24回日本脊椎外科学会(1995年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Harrington, K. D.: Metastatic disease of the spine. *J. Bone Joint Surg.*, 68-A, 1110-1115 (1986).
- 2) Tomita, K., Toribatake, Y., Kawahara, N., Ohnari, H. & Kose, H.: Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. *Paraplegia*, 32, 32-46 (1994).
- 3) Tomita, K., Kawahara, N., Baba, H., Tsuchiya, H., Nagata, S. & Toribatake, Y.: Total spondylectomy for solitary spinal metastases. *International Orthopaedics*, 18, 291-298 (1994).
- 4) Enneking, W. F.: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin. Orthop.*, 204, 9-24 (1986).
- 5) Arguello, F., Baggs, R. B., Duerst, R. E., Johnstone, L., McQueen, K. & Frantz, C. H.: Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer*, 65, 98-106 (1990).
- 6) 川口智義, 和田成仁, 真鍋 淳, 磯部 靖, 古谷光太郎, 網野勝久, 松本誠一: 悪性軟部腫瘍の根治的広切法についての検討. *臨整外*, 17, 1192-1206 (1982).
- 7) Bartley, M. H., Arnold, J. S., Haslam, R. K. & Jee, W. S. S.: The relationship of bone strength and bone

- quantity in health, disease and aging. *J. Gerontol.*, 21, 517-521 (1966).
- 8) Bell, G. H., Dunbar, O., Beck, J. S. & Gibb, A.: Variation in strength of vertebrae with age and their relation to osteoporosis. *Calcif. Tissue Res.*, 1, 75-86 (1967).
- 9) Langer, R., Brem, H., Falterman, K., Klein, M. & Folkman, J.: Isolation of a cartilage factor that inhibits tumor neovascularization. *Science*, 193, 70-72 (1976).
- 10) Enneking, W. P.: *Musculoskeletal Tumor Surgery*, 1st ed., vol 1. p27-36, Churchill Livingstone, New York, 1983.
- 11) Yasuma, T., Yamauchi, Y., Arai, K. & Makino, E.: Histopathologic study on tumor infiltration into the intervertebral disc. *Spine*, 14, 1245-1248 (1989).
- 12) Myklebust, J. B., Pinter, F., Yoganandan, N., Cusick, J. F., Maiman, D., Myers, T. J. & Sances, A. Jr.: Tensile strength of spinal ligaments. *Spine*, 13, 526-531 (1988).
- 13) Ratcliffe, J. F.: The arterial anatomy of the adult human vertebral body: a microarteriographic study. *J. Anat.*, 131, 57-79 (1980).
- 14) Crock, H. V., Yoshizawa, H. & Kame, S.: Observations on the venous drainage of the human vertebral body. *J. Bone Joint Surg. (Br)*, 55B, 528-533 (1973).
- 15) Yong-King, K., Reilly, J. & Kirkaldy-Willis, W. H.: The ligamentum flavum. *Spine*, 1, 226-234 (1976).
- 16) Parkin, I. & Harrison, G.: The topographical anatomy of the lumbar epidural space. *J. Anat.*, 141, 211-217 (1985).
- 17) Carter, R. L.: Patterns and mechanism of bone metastases. *J. Royal Soc. Med. (Suppl.)*, 9, 2-6 (1985).
- 18) Inoue, H.: Three dimensional architecture of lumbar intervertebral discs. *Spine*, 6, 138-146 (1981).
- 19) White, A. A. & Panjabi, M. M.: *Clinical Biomechanics of the Spine*, 2nd ed., p19-20, J. B. Lippincott company, Philadelphia, 1990.
- 20) Kazarian, L.: Injuries to the human spinal column: biomechanics and injury classification. *Ex. Sports Sci. Rev.*, 9, 297-352 (1981).
- 21) Enneking, W. F. & Kegan, A.: Transepiphyseal extension of osteosarcoma: incidence, mechanism, and implications. *Cancer*, 4, 1526-1537 (1978).
- 22) Simon, M. A. & Bos, G. D.: Epiphyseal extension of metaphyseal osteosarcoma in skeletal immature individuals. *J. Bone Joint Surg.*, 62-A, 195-204 (1980).
- 23) 古味 潔: 骨・軟部悪性腫瘍の局所進展に関する臨床病理学的検討. *愛媛医学*, 4, 34-58 (1982).
- 24) 日本整形外科学会, 骨・軟部腫瘍委員会: 骨・軟部肉腫切除縁評価法, 第1版, 6-7頁, 金原出版, 東京, 1989.
- 25) 今井 真, 剣物 修: 極細経ファイバースコープによる硬膜外腔の観察. *麻酔*, 41, 474-479 (1992).
- 26) Hoppenfeld, S. & Boer, P.: *Surgical Exposure in Orthopaedics*, 1st ed., p226-241, J. B. Lippincott company, Philadelphia, 1984.
- 27) Hashizume, Y. & Hirano, A.: Intramedullary spinal cord metastasis. Pathologic findings in five autopsy cases. *Acta Neuropathol. Berl.*, 61, 214-218 (1983).
- 28) Asdourian, P. L., Weidenbaum M., Dewald R. L., Hammerberg K. W., & Ramsey, R. G.: The pattern of vertebral involvement in metastatic vertebral breast cancer. *Clin. Orthop.*, 250, 164-170 (1990).
- 29) Algra, P. R., Heimans, J. J., Valk J., Nauta, J. J., Lachniet, M. & Kooten, B. V.: Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. *AJR*, 158, 1275-1279 (1992).
- 30) Bohndorf, K.: Magnetic resonance imaging of primary tumours and tumour like lesions of bone. *Skeletal Radiol.*, 15, 511-517 (1986).
- 31) Batson, O. V.: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann. Surg.*, 112, 138-149 (1940).
- 32) Coman, D. R. & De Long, R. P.: Role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column: experiments with tumor cell suspension in rats and rabbits. *Cancer*, 4, 610-618 (1951).

A Histological Study for Local Extension in Metastatic Vertebral Tumor Takuya Fujita, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **105**, 295—308 (1996)

Key words metastatic vertebral tumor, local extension, murine model, compartment, barrier

Abstract

The purpose of this study was to clarify how metastatic vertebral tumors extend locally and to identify the barrier tissues by carrying out a detailed pathologic examination of the resected specimens obtained from 19 patients who had undergone total en bloc spondylectomy. In addition, the murine model of metastatic vertebral tumor was used. Metastatic tumors generally formed their first focus within the marrow in the posterior portion of the vertebral body. In the vertical direction, the tumors reached the cartilage plate and the annulus fibrosus. In the horizontal direction, they first extended to the posterior longitudinal ligament (PLL), then to the costovertebral joint and the periosteum on the lateral side of the vertebral body, and then to the anterior longitudinal ligament (ALL). Finally, after passing through the pedicle, the tumors reached the periosteum on the lamina. This study also revealed that the following tissues served as vertebral barriers ; ALL, the periosteum on the lateral side of the vertebral body, the costovertebral joint, PLL, the periosteum contiguous to PLL, the yellow ligament, the periosteum of the lamina and the spinous process, the interspinous ligament, the supraspinous ligament, the cartilage plate and the annulus fibrosus. Investigation of the murine metastatic model indicated that the dura mater also seemed to serve as a barrier. It was concluded, therefore, that each vertebra can be regarded as forming a compartment surrounded by these barriers. The capacity to block progression of tumor cells at each barrier was seen as being either strong or weak. A weak barrier was gradually destroyed by the tumor through the area where vessels perforate the barrier tissues, and as a result allowed tumor cells to spread out of the compartment. The pathway from the lateral aspect of the PLL to the epidural space was the most frequent route for tumor progression out of the compartment. Even when the barrier tissue was mostly destroyed, tumor cells were covered with a thin, fibrous membranous tissue. Two pathways of tumor progression to the adjacent vertebrae were identified; one was from the edge of the vertebral body to that of the adjacent vertebral body beneath the longitudinal ligament, the other was through the paravertebral muscles to the neighboring lamina. When the tumor cells had reached the epidural space, they either ascended or descended within the epidural space due to the dura mater serving as a barrier.