

氏 名 大 沼 弘 治

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 2 4 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 才 5 条 才 1 項

研 究 科 ， 専 攻 の 名 称 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
外 科 学 系

学 位 論 文 題 目 胃 痛 患 者 肝 臓 の 電 子 顕 微 鏡 的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

東 北 大 学 教 授 桂 重 次

論文内容要旨

悪性腫瘍の宿主には種々の全身の変動が認められ、人の胃癌もその例外ではない。胃癌患者に於けるこれらの変動としては、貧血、血清蛋白像の異常などを始め多くの現象が知られているが肝に於ける種々の変動も注目すべきものの一つであつて、これに就いては当教室から既に蛋白像、グリコーゲン、フォスファターゼ活性、カタラーゼ活性、肝機能検査等に就いての報告があるが著者はこれに引続き胃癌患者肝細胞の微細構造を電子顕微鏡（以下電顕）的に追及し、更にこれと腫瘍の臨床病理像との関係に就いても若干の検討を試みたのでここに報告する。

実験方法：本研究の対象とせるものは当教室で手術を施行した胃癌患者30例（通常胃切除術19例、近位胃切除術2例、胃全剝術5例、試験回腹術4例）である。尚一般状態良好なる胃・十二指腸潰瘍患者8例、胆道疾患々々2例に就いても同様検査を施行し対照群とした。

開腹後直ちに肝左葉前縁より肝組織小片を採取し、これを1mm³大に細切、Palade氏法に準じて固定した。即ちこれら小組織片をpH7.4の1%オスミウム酸一隣酸緩衝液に投入、氷室内で2~4時間固定後、1乃至2回水洗し、型の如くエタノール脱水した。次に純エタノール・ヒノマー等量混合液中に30分、純モノマー中に1時間2回何れも氷室内で浸漬せる後、純モノマーを満したNo.1ゲラチンカプセルに投入、1夜氷室放置後、48~50℃恒温器中にて24~48時間、加温し重合包埋せしめた。尚モノマーはn-ブチルメタクリル7~8部とメチルメタクリル3~2部の混合物に触媒として2%の割合に過酸化ベンゾイルを加えたものである。かくの如く包埋した標本からSjöstrandのウルトラミクロトームを用い、ガラスナイフを使用して超薄切片を作製し、日立HU-10型電子顕微鏡で観察した。

実験成績：対照群胃・十二指腸潰瘍患者肝細胞の電顕像に就いて述べれば（オ1図）、核は類円形、類楕円形で二重膜構造を示す核膜により境され、核質は平等に分布した中等度電子密度の微細顆粒からなつていた。核小体は1核断面に0~2個認められ、紐状構造を示して類楕円形、類円形にまとまり高電子密度を呈していた。次に細胞質内オルガネラに就いて述べれば、小胞体はすべてPalade顆粒を有する粗面小胞体であり、又小胞体の電顕的形態は一般に小胞状をなすvesicular type、扁平な長管形をなすflattened type、空胞状のvacuolar typeの3型に分類されるが、胃・十二指腸潰瘍患者肝細胞の小胞体は大部分vesicular typeで、その分布は均等であり、時にflattened typeのものが糸粒体の周囲に認められた。次に糸粒体は円形、楕円形、時にひょうたん形、棍棒状で大きさは略々一定し、その分布は一様であり、内腔の電子密度は比較的高く、cristae mitochondrialesは明瞭で車軸状、層状の配列を示していた。その他細胞質内にはBernhard等の所謂microbodyや高電子密度の縞状模様を呈する脂肪顆粒も認められた。

又対照群のうちの胆道疾患2例に於ける肝細胞電顕像を胃・十二指腸潰瘍例と比較すれば、核の形態、構造に就いては全く差異を認めなかつたが、細胞質内オルガネラに就いては、若干の相違があり、flattened typeの小胞体数が稍々増加し、vesicular typeの小胞体では内腔の拡大傾向が認められ、糸粒体に就いては形が稍々不整でその分布が核周辺に偏在していること（オ2図）が胆道疾患例に於ける特異所見であつた。

次に胃癌患者肝細胞の電顕像には対照群に於けるとは異なる種々の所見が認められたが、先づ核の形態、核膜の性状は対照群に於けると大差なく、核小体に就いても形態の不規則化、数の増加傾向などが推定されたに留つた。ただ稀ではあるが核質微細顆粒分布の不均等化、特に核周辺部への集積傾向を示すものがあり(才3図)、末期胃癌で試験開腹に終つた1例で特に著明であることが注目された。

このように胃癌患者肝細胞に於ける核の異常所見が比較的稀であつたのに対し、細胞質内オルガネラ、特に小胞体及び糸粒体に就いては、胃癌群と対照群間には比較的明瞭な差異が認められた。即ち小胞体に就いては、対照群には認められなかつた vacuolar type のものが胃癌群には屢々認められ(才4図)、且つ flattened type の小胞体も対照群に比し著しく増加していることが注目され(才5図)、また糸粒体に就いては形の不整化が著明で、内腔の電子密度が低下し、cristae mitochondriales の発達が不良で甚だしくは全く消失するに至る所謂膨化像を示すもの(才6図)、或は逆に電子密度が上昇して濃縮像を示すもの(才4図)が屢々認められた。更に microbody 及び脂肪顆粒も対照群に於けるよりは稍々増加傾向が認められた。

以上の如く胃癌患者肝細胞の電顕像上最も特異的な所見は小胞体及び糸粒体に認められたのでこれらの所見と2、3の胃癌臨牀病理像との関係を検討してみた。先づ便宜上、各症例10~40視野の観察で、小胞体は vacuolar type が優勢な「空胞群」、flattened type が優勢な「扁平群」、vesicular type が優勢で対照群との差が著明でなかつた「無変化群」の3群に、糸粒体についても膨化像が優勢な「膨化群」、濃縮像が優勢な「濃縮群」、対照群に近い「無変化群」の3群に群別した。

次にこれらの各所見別群別と胃癌の臨牀病理像との関係は、症例が僅か30例にすぎないので、周辺度数分布を求める方法に従い両者が全く無関係である場合の理論的分布値(表の括弧内数値)を求め、それと実際の観察度数を比較して関係の有無を判定した。

その結果才1、2表の如く腹膜播種度及びリンパ腺転移度がこれらの変化と最も密接な関係を示すことが証明された。表中P.C.とは Peritonitis carcinomatosa の頭文字をとつたもので当教室では、胃癌の経胃漿膜経網膜性蔓延を痛性腹膜炎の初期過程として重視し、このような所謂腹膜播種像をP.C.Ⅰ~Ⅳの4期に分けているのでここでもこれに従つた。又リンパ腺転移度も教室の規準によりL.Ⅰ~Ⅳの4度に分類した。因みにP.C.でもLでもⅣは根治手術不能なものを指す。P.C.に於てもLに於てもⅠ例に於ては小胞体或は糸粒体の無変化群が夫々計算値より著しく多く、これらに何等かの変化を示したものは計算値より少数であり、これに対しⅣ例では、これらオルガネラの異常例の度数が計算値より大であり、無変化群に属するものは計算値より小であつた。又Ⅰ乃至Ⅱ例ではⅠ度Ⅰ及びⅢ例に於ける分布の中間値に位した。即ち胃癌でも播種や転移がないか、或はこれらが胃壁近辺に限局している症例では一般にこれら細胞質内オルガネラは対照群と大差ない所見を呈するものが多く、これに対し転移や播種が広範な症例では小胞体、糸粒体の変化が著明なものが高率に認められた。

一方胃癌の主腫瘍の性状と肝細胞小胞体、糸粒体電顕像との関係をみるに、才3表の如く腫瘍の大きな症例に就ては然らざるものに比し、これらオルガネラの変化が著明であつた点が注目された。しかし組織学的所見、Broders の悪性度などは、小胞体や糸粒体の変化の程度と有意の関連性を示さなかつた。

総括並びに考按：著者は当教室に於ける癌の病態生理の研究の一環として、教室で手術された胃癌患者30例について肝細胞の電顕像を観察しこれと癌の23の臨牀病理像との関係をも追及した。尚

同一臓器の良性疾患という意味で胃・十二指腸潰瘍8例を、又肝に対する比較的顕著な影響が推定される肝外疾患という意味で胆道疾患2例を対照とした。胃癌患者肝細胞の電顕像上の異常所見は核よりも細胞質内オルガネラに認められ、就中小胞体及び糸粒体で最も著明であつた。小胞体に就いては、潰瘍群では辻村等の観察と同様小胞状のものが大部分で、*flattened type* のものが糸粒体周辺に少数認められたのに対し、胃癌群では内腔の著しい拡大を示す*vacuolar type* のものが多く出現し、*flattened type* の小胞体もこれに次ぎ、*vesicular type* の小胞体が多く対照群と大差なかつたものの少数に過ぎなかつた。この*vacuolar type* の小胞体はMölbert & Büchnerが低酸素状態にある心筋細胞に於て観察しており細胞の退行変性過程に於ける小胞体の1つの変化像と解されている。従つて胃癌に於ては、肝細胞は退行変性にあると考えられる。一方胃癌肝に於ては糸粒体周辺に*flattened type* の小胞体が多く観察されるが、Bernhard等の見解によればこの像は小胞体再生の像であり、胃癌に於ては肝細胞小胞体の変性過程のみならず再生も又著明であると解された。池原は胃癌患者肝細胞小胞体ではPalade顆粒の減少乃至消失をあげているが、著者例では顆粒数の変動はみられなかつた。糸粒体に就ては胃癌群に於ては、膨化像を示すもの、濃縮像を示すものが多かつたが、糸粒体のこのような変化は何れも細胞の退行変性乃至壊死の場合に認められるものであり、肝細胞に就ても四塩化炭素中毒、黄燐中毒のマウスで小野江等が観察し又瀧澤腫瘍肝に於てRouiller等がみている。以上により胃癌に於ては一般に肝細胞の退行変性過程が著明であることが判明した。尚池原は胃癌患者肝に於ける糸粒体の変化として、濃縮像のみをあげているが著者はこの点では異なる成績を得た。又岡氏は糸粒体数の減少をも報じているが著者はこれを確認し得なかつた。

microbody はBernhard等によれば糸粒体生成の母体とされているものであり、池原は胃癌患者肝に於てその増数傾向を報告しているが、著者の成績も略々同様であつた。又脂肪顆粒も胃癌患者肝に於ては対照群に比し増加せるをみたが、小野江等も燐中毒マウスで同じ所見を観察し、退行変性と解している。

云うまでもなく腹膜播種及びリンパ腺転移は胃癌の全身性2大蔓延経路であり、既に武藤によりその程度は予後と密接に関係することが報告されているが、肝細胞質内オルガネラの変化と最も密接にこれらが関係すると云う上述の成績は、肝細胞の退行変性を示唆する種々の変化が癌進展と併行することを示すものであり興味深い。

次に胃癌患者肝細胞の核に於ける変化としては核小体の不規則化、数の増加傾向が認められたが、細胞質内オルガネラの変化に比べて軽度であつた。たゞ少数ではあるが核質顆粒分布の不均衡化、特に各周辺部への集積傾向を示す症例が認められ、特に末期胃癌1例で著明であつたが、これは海老名等が化学療法剤作用下の変性吉田肉腫細胞に認めた所見と同一のものと解された。

又対照群中の胆道疾患2例では糸粒体が核周辺に偏在し、その分布が不均等なことが注目されたが、これは鈴木が音響刺激下の海猿コルチ器毛細胞で観察した所見と同様であり、やはり細胞の退行変性の1相と解された。しかしこの所見は胃癌例では認められず、この事から胆道疾患に於ける肝障碍と胃癌に於ける肝障碍は異質のものと推定された。

結語：胃癌患者30例、対照として一般状態良好なる胃・十二指腸潰瘍患者8例、胆道疾患患者2例に就いて肝細胞の電子顕微鏡的観察を行い次の成績を得た。

1. 胃癌群に於ける最も著明な変化は細胞質内オルガネラに認められ、就中小胞体の拡大空胞化、扁平長管形小胞体の増多、及び糸粒体の膨化、濃縮などが高率に認められた。一方核に於ける変化はこれに比し軽度で、核小体の形や数の変化、核質顆粒分布の不均衡化などが少数例に

認められたに留つた。

2 胃癌群に於ける小胞体及び糸粒体の変化は、腹膜播種度及びリンパ腺転移度が大きい程、即ち癌の蔓延が著明な程高度であつた。又主腫瘍の性状は、腫瘍の大いさを除き、これらの変化と著明な関係を示さなかつた。

第1図：胃・十二指腸潰瘍例（N：核、M：糸粒体、ER：小胞体、MB：microbody
L：脂肪顆粒、NU：核小体）

第2図：胆道疾患例

第3～6図：胃癌例

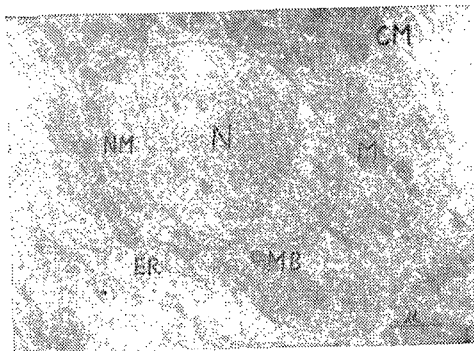
第1表：腹膜播種度との関係

第2表：リンパ腺転移度との関係

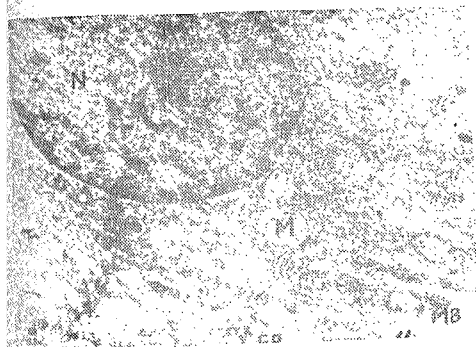
第3表：腫瘍の大いさとの関係



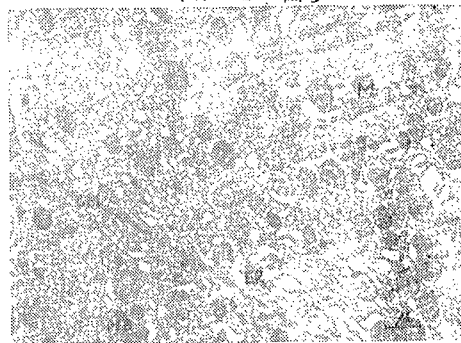
(第1図)



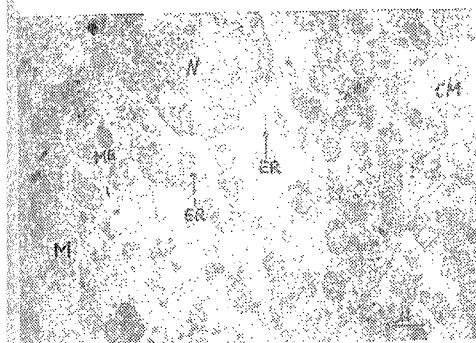
(第2図)



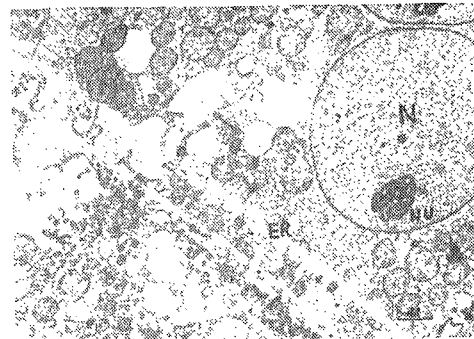
(第3図)



(第4図)



(第5図)



(第6図)

(第 1 表)

| 腫瘍のタイプ | | P.C.O | P.C.I | P.C.II | P.C.III | 計 |
|--------|------|--------|--------|--------|---------|----|
| 小胞体 | 空胞群 | 0(1.9) | 6(6.6) | 6(5.1) | 2(1.4) | 14 |
| | 扁平群 | 1(1.5) | 5(4.4) | 4(4.0) | 1(1.1) | 11 |
| | 無変化群 | 3(0.7) | 1(2.0) | 1(1.8) | 0(0.5) | 5 |
| 糸粒体 | 膨化群 | 1(2.0) | 4(6.0) | 8(5.5) | 2(1.5) | 15 |
| | 濃縮群 | 0(1.2) | 6(3.6) | 2(3.3) | 1(0.9) | 9 |
| | 無変化群 | 3(0.8) | 2(2.4) | 1(2.2) | 0(0.6) | 6 |
| 計 | | 4 | 12 | 11 | 3 | 30 |

(第 2 表)

| 腫瘍のタイプ | | L.M.O | L.M.I | L.M.II | L.M.III | 計 |
|--------|------|--------|--------|---------|---------|----|
| 小胞体 | 空胞群 | 0(1.4) | 3(2.3) | 9(8.9) | 2(1.4) | 14 |
| | 扁平群 | 2(1.1) | 1(1.8) | 7(7.0) | 1(1.1) | 11 |
| | 無変化群 | 1(0.5) | 1(0.9) | 3(3.1) | 0(0.5) | 5 |
| 糸粒体 | 膨化群 | 1(1.5) | 1(2.5) | 10(9.5) | 3(1.5) | 15 |
| | 濃縮群 | 0(0.9) | 2(1.5) | 7(5.7) | 0(0.9) | 9 |
| | 無変化群 | 2(0.6) | 2(1.0) | 2(3.8) | 0(0.6) | 6 |
| 計 | | 3 | 5 | 19 | 3 | 30 |

(第 3 表)

| 腫瘍のタイプ | | 腫瘍の大きさ | 小 | 中 | 大 | 計 |
|--------|------|--------|--------|--------|----|---|
| 小胞体 | 空胞群 | 2(2.8) | 8(5.6) | 4(5.6) | 14 | |
| | 扁平群 | 1(2.2) | 3(4.4) | 7(4.4) | 11 | |
| | 無変化群 | 3(1.0) | 1(2.0) | 1(2.0) | 5 | |
| 糸粒体 | 膨化群 | 2(3.0) | 5(6.0) | 8(6.0) | 15 | |
| | 濃縮群 | 2(1.8) | 3(3.6) | 4(3.6) | 9 | |
| | 無変化群 | 2(1.2) | 4(2.4) | 0(2.4) | 6 | |
| 計 | | 6 | 12 | 12 | 30 | |

審 査 結 果 要 旨

胃痛に於ける肝臓の機能、又は形態的变化に就ては種々検討されているが、近時電子顕微鏡技術の著しい発達に伴つて、この領域に於ても細胞内微細構造の変化の有無が大きな問題となることは当然である。然るに胃痛患者肝臓の電子顕微鏡的研究は極めて少数例に行われた報告を見るに過ぎず、猶不明な点が多い。

この時に当り著者は、多数の胃痛患者に就いて、開腹直後得られた肝小片を用いて電子顕微鏡的追及を行い、更に之等の所見と腫瘍の病理像との関係をも追及し、種々の知見を得た。

先づ著者は胃痛30例の電顕像を一般状態良好なる胃・十二指腸潰瘍8例、胆道疾患2例の電顕像と比較し、胃癌群に於ける最も著明な形態学的変化としては細胞質内オルガネラに認められること、就中小胞体の拡大空胞化、扁平長管形小胞体の増多、及び糸粒体の膨化、濃縮などが著明に認められることを指摘した。

然るに核に於ける変化はこれに比し、軽度で、核小体の形や数の変化、核質顆粒分布の不均等などが少数例に認められたに留つたことをも認定した。

以上の所見は胃癌群に於ては、対照群に比して、肝細胞、特に酵素系の担手である糸粒体、小胞体は少くとも電顕的規模に於て、退行変性過程にあることをはっきり示唆した点に就て有意の知見と考えられる。

次に之等の所見と胃痛の種々な臨床病理像との関係に就ては、主腫瘍の大きさ、及び転移や播種の程度からみた癌進展度と最も密接な関係があることを明らかにした。即ちこれ等オルガネラの変化は腫瘍が大きい程、また癌進展が広範な程高度であることを明らかにした。しかしながら極めて小さな腫瘍、或は未だ胃に限局している腫瘍に於ても対照群と比較すれば、これらオルガネラの変化は明らかに高率であつた事から、結局著者は胃痛に於けるこれらオルガネラの変化は癌発育の比較的早期に発現し、癌の形態学的な増大、蔓延と平行して漸次著明になるものとの結論に達した。

最後に著者は同一臓器の良性疾患という意味での対照群としての胃・十二指腸潰瘍と肝に対する比較的著明な影響が予想される肝外疾患という意味での対照群としての胆道疾患との電顕像の比較に就ても言及し、胆道疾患群では糸粒体の分布が偏在するなど退行変性がみられるが、この所見は胃痛ではみられず同じく退行変性といつても、悪性腫瘍による場合と然らざる場合では自ら異ると指摘した点注目された。

以上著者研究は従来に比し多数例に就て胃痛に於ける肝臓の形態学的変化を新鋭武器である電子顕微鏡的に検討し、種々の新知見を得たものと認定される。