

氏 名	たか はし き いち 高 橋 希 一
授 与 学 位	医 学 博 士
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 3 5 年 7 月 1 3 日
学 位 授 与 の 根 拠 法 規	学 位 規 則 才 5 条 才 2 項
最 終 学 歴	昭 和 2 3 年 9 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業
学 位 論 文 題 目	Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus : Especially Relating with a Stromal Inflammatory Cell Infiltration— as a Prognostic Factor 食道癌：殊に遠隔成績に関する一因子としての間質炎症細胞浸潤に就いて
論 文 審 査 委 員	東 北 大 学 教 授 桂 重 次 東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

論 文 内 容 要 旨

癌腫を肉眼的並びに組織学的に分類して癌患者の予后を知る一手段にする試みは従来数多く行なわれてきたが、其等諸分類は多数の集計例を所謂 Group として区分する際には一応相関的意義を持つが、其を個々の症例に応用するには可成り不適である。例えば組織学上第4度の悪性像を呈し乍ら長期の生存を示したり、悪性度が良好な第1度のものが早期に死亡する例などが時たまならず見られる事など、組織学的悪性度と予后とは必ずしも相関性を有していないからである。均しく臨床手術所見に於ても、癌病巣が広汎に拡がり、予后は極めて悲観的に見える症例が案外長く生存したり或いは逆に初期と思われる症例に適宜な処置がとられたにも拘らず、再発等で意外に速やかな死の転帰をとる等は日常診療上時折遭遇することである。此の様な予断を許さぬ癌の態度を組織学的に再検討しようと意図した。従来組織上の研究は、多くは腫瘍そのものの類型や腫瘍細胞の形態等を論じその未分化の度合が即ち悪性の度合であるとするのが通則のようであつた。

之は正しい事ではあるが、一方癌患者の個々の抵抗力乃至反応力に対し考慮が払われておらぬ欠点があると思われる。個体の反応力は、全身の栄養状態や、心、肺、肝、腎等の諸機能状態に左右される事は当然の事であるが、ここでは組織学的に検索出来る局所の組織上の反応を意味し、Tumor and Host Relationship の立場から、該腫瘍の局在反応像を調べてみた。一方食道癌の手術的治療を組織学的見地から検討することは比較的稀になされておるに過ぎぬ点よりして筆者は主題を食道癌にとり、その遠隔成績を癌再発の問題等を含めて考究した。

検査材料並に方法：臨床症例は1950年から1959年迄の10年間に桂外科教室で食道癌摘出術を受け予後の明らかなるものからなる。癌実質と間質との組織学的態度を比較する目的上、要素の分析を簡易にする為に（食道噴門の）腺癌は除き総て、120例の Squamous Cell Carcinoma とその Variety について検例した。（因みに食道上、中部の腺癌症例は1例もなかつた）。症例を次の3群に大別した。

A群：摘出手術施行后3ヶ月以上生存した80症例

B群：摘出手術后2ヶ月以内に死亡した28例

C群：剖検施行した26症例。（但し、内4例及び10例は夫々A群、B群に属し、12例は data の不足や、再手術后等の理由によりA、B、いずれの群にも所属しない）。

而してB、C群は主に手術死或いは病院死であり、主題の個体反応の遠隔成績に対する影響に関してはA群のみを対象とした。

A群を、摘出標本組織検査上、癌残存可能性の有無により2群に別ち、更にそれを生存期間により数群に細別し、第1部門では年齢、部位、病愾期間、肉眼的形態及び組織学的所見等より遠隔成績との關聯性を調べ、換言すれば既存諸分類方法を遠隔成績に関する意義に就いて再検討し、第2部門では腫瘍の形態学的侵襲力と個体の防禦力について検討した。

成績：第1部門に於て、男女の比が略4：1、大部分が病愾期4ヶ月位、年齢が55～60才台に多く、症状も特に特有の初発症状のない事で只嚥下時不快感等の他特記すべき事がない。腫瘍の肉眼的所見は所謂ポリープ状に管腔内に突出する形が多いが、大きさと病愾期間とに相関性がなく組織学的には、細胞構成の優勢な要素により分類すれば

1. 角化上皮細胞癌	45 %	} の症例があつた。
2. 非角化扁平上皮細胞癌	33 %	
3. 基底~Stem cell癌	14 %	
4. 未分化細胞癌	9 %	

進展様式からみると、腫瘍細胞は多くの場合淋巴管間隙~淋巴管腔内に沿ひ拡がる事が特徴的であるが、一方淋巴腺転移は案外少く59%においてのみ認められた。淋巴腺内転移腫と原発腫瘍とを較べると、分化程度は大体同じだが、7例は腺内の分化が強く2例に於ては腺内の方が未分化であつた。腫瘍の腺内での退行変性像については後記。

Carcinoma in situが42%の症例に認められた事は多発性とか、再発の点などで問題視すべき事であろう。最後にPrognosisに対する意義では、上、中、下部の順に予后が上程悪く、又、6cm以上の腫瘍ではPrognosisが他のより悪い程度で他には大きさか左程意義をもたず、又細胞の型、grade、C. P. L.分類、淋巴腺転移の有無等も大略の予后の良、否を傾向として示すだけで特にPrognostic factorとして特義のものでないことを知つた。そこで第2部門では腫瘍の侵襲力なるものを数値で示めて各遠隔成績群内での侵襲力を評価した。点数法は

1. Grade	} I—II	1点	} 等10の項目を設定し、(別表本文参照) 各腫瘍の侵襲力をこの数値の総和で示し、 Invading Power (I. P.)と仮称した。	
		2 "		
		3 "		
		著明		1 "
2. 角化程度	} 中等	2 "		
		僅少		3 "
		10. 腫瘍周辺の粘膜性状		
	atrophy or acanthosis	1点		
	basal cell atypia	2 "		
	carcinoma in situ	3 "		

各遠隔成績群でI.P.を比較すると大同小異、従つて形態学的には腫瘍そのものが長短生存群間で差異をもたぬことを知つた。

之に対し、間質の細胞浸潤並に纖維組織の度を調べると細胞(炎症性)浸潤の強いものは良いPrognosisを持つきれいな相関関係を示しているのが知られる。間質反応は細胞性のと、別に纖維組織性のと2種を考えねばならぬが、纖維性の方は単独では細胞浸潤のもつ意義よりも相関性が少なかつた。間質反応を同様その程度に応じて点数制にて調べ加点和を防禦力(Defensive Power, D. P.)とすると、短期生存者は長期生存者に比しD. P.が1/2である。之の相関性の有意義さは他の既成分類法のもつPrognostic意義より大きいものと思われる。更に間質反応が腫瘍の生長速度~態度を制約するであろう例証として、間質反応に伴う腫瘍細胞の退行変性像のあるのを示説し、同様変化は淋巴腺内の転移性腫瘍にも認められることを示した。更に、血管内にtumor cellsのemboliが少からずの例数に認められる組織所見があるにも拘らず臨床上余り血行性転移巢のないの多い事なども個体内での腫瘍細胞が壊されるのであろうことを論じた。C群所見よりして食道癌の外科的療法の価値の批判も行ない、決して悲観的のものでないことを検討した。

間質反応の比較的意義づけの為、鼠の皮内にAscites Tumorを移植してtake or reject

時の反応度合の evaluation をして，間質反応は抵抗性を示すものだろうとの推論をおし進めてもみた。結論として腫瘍そのものは形態的に相似たものだが，個体の反応力が異なり局所の炎症細胞浸潤の強いもの程長期生存の能力を持つものなる事を思考した。只，個体が元来本質的に癌発生を許した事態が基礎として先行するので，個々の抵抗がいかにか強いにしても所詮 tumor のある以上は遂には腫瘍死するにしても，抵抗力の差が遠隔成績の差をもたらすと考える。

審 査 結 果 要 旨

著者は切除癌標本の組織学的検索の際、担癌患者の予後を左右する因子の一つとして Tumor and Host Relationship の立場から個体の反応力の局在反応像としての間質の炎症細胞浸潤について研究した。検査材料は1959年迄の過去10年間に桂外科教室で食道癌摘出術を受け、その予後の明らかなものである。癌実質と間質との組織学的態度を比較する目的で食道、噴門の腺癌は除き総て120例の Squamous cell carcinoma に就き検討した。

その中、A群は手術後3ヶ月以上生存した80例

B群は手術後2ヶ月以内に死亡した28例

C群は手術直後乃至1年半内に剖検した26例

に分ち、遠隔成績に対する影響に関してはA群を対象として調べた。A群を2大別して癌残存の可能性のある第I群と、可能性を鏡検上から否定出来る群(=第II群)とした。

第2編では在来観察された様な諸因子と遠隔成績の関連を検し第2編では腫瘍の侵襲力と個体の局所反応力とを遠隔成績との関連性について述べた。

第1編

症例の年齢、性別、病歴期間等について述べ、又肉眼的腫瘍型や組織学的細胞型を述べ、組織的には角化上皮細胞癌45%、非角化上皮細胞癌33%、Stemcell~基底細胞癌14%、未分化細胞癌9%と述べている癌の進展は淋巴管腔内に沿い拡がる事が多いにも拘らず淋巴腺転移は案外少く59%に認められた。Intramucosal carcinoma (Carcinoma in situ) が42%の例数に見られた事は癌の多発性や再発性の問題の点で重要視すべきものと思つて述べている。

諸分類方法と予後の関連は、部位的には上、中、下部食道の順に上程悪いが、他の要素例えば腫瘍の大きさ、細胞型、Grade、C.P.L.分類、淋巴腺転移の有無等は大概の予後の良、不良の傾向を示すが、所謂例外的のものが多過ぎて予後判定の基準としての意義は考えられておる程大きなものではなかつたとしている。

第2編

著者は腫瘍の侵襲力なるものを想定し、Invading Power と仮称し、予後との関連をみてみた。組織学的所見に従い10種類の因子を撰出し、各因子を高度、中等度及び軽度の3度合に分けて夫々3点、2点及び1点を附与し点数の多い程想定悪性度が強いものであるとした。

- ①Grade ②角化程度 ③核の染色性並に大きさ ④核分裂数 ⑤進展群の巾
- ⑥腫瘍細胞群内中心壊死... 1点 ⑦C.P.L.分類 但C=1点, P=2点, L=3点
- ⑧血管内腫瘍侵襲あれば1点 ⑨淋巴腺転移あれば1点
- ⑩腫瘍周辺粘膜の性状...
 - acanthosis 1点
 - basal c.atypia 2点
 - ca.in situ 3点

これら点数の総和をInvading Power (高橋)としそれを遠隔成績の各症例に割当てた。先ずA群の遠隔成績を示すと次表の如くである。但し表中の第I群、第II群は前述の癌残存可能性の有無により別つた群である。

遠隔成績	死 亡				生 存 中	
	3-6月	7-12月	13-24月	25月以上	13-24月	25月以上
第 I 群	14 例	15 例	9 例	2 例	2 例	2 例
第 II 群	5 例	6 例	6 例	3 例	4 例	12 例

次に各例の平均 I. P. を示すと短期生存群と長期生存群に於て約 2 点の差があるだけなのを知る。即ち侵襲力は略相似たものである。

遠 隔	死 亡				生 存 中	
	3-6月	7-12月	13-24月	25月以上	13-24月	25月以上
第 I 群	15.7 点	17.7	15.6	17	13.5	13.5
第 II 群	14.4 点	15	14.5	13.7	12.7	12.4

一方腫瘍をとりまく間質の炎症細胞浸潤と線維組織の発育程度とをその度合に応じて 3 点、2 点、1 点とすると、間質反応 Defensive Power は次表の如く長期生存者の D. P. が短期のもの D. P. の約 2 倍である。D. P. が増すにつれて生存期間が長期となつている。更に腫瘍の間質反応の強い部に、腫瘍伸展尖部に腫瘍細胞が退行変性に陥つている像が見られ、転移巣を持った淋巴腺内でも同様所見がみられる事などよりして網内系組織が個体防禦反応をなしていると思ふし、且又組織所見で血管内腫瘍 embolus 等が少なからず認められるのに臨牀上又は剖検上でも血行性転移が比較的少いのも個体が腫瘍に抵抗を示すのを物語つていると思ふと述べている。結論として腫瘍の侵襲力は形態的には大同小異で、個人の反応力に強弱の差があるのでなからうかと述べている。

以上著者の論文は医学博士の学位を授与する資格あるものと判定する。

		死 亡 (各期間内)				生 存 中	
		3-6月	7-12月	13-24月	25月以上	13-24月	25月以上
間 質 細 胞	第 I 群	1.5 点	1.6 点	1.9 点	2.0 点	3.0 点	3.0 点
	第 II 群	1.2 点	1.7 点	2.3 点	2.3 点	2.5 点	2.7 点
間 質 線 維	第 I 群	1.1 点	1.6 点	2.2 点	1.5 点	2.5 点	2 点
	第 II 群	2.2 点	2.3 点	1.8 点	2.7 点	2.3 点	1.9 点