

氏 名 おく ぐち しょう ぞう
奥 口 昭 三

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 36 年 3 月 8 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 29 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 胃 粘 進 展 度 と 赤 血 球 並 び に そ の 術 后 推 移

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 武 藤 完 雄

東 北 大 学 教 授 桂 重 次

東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

論文内容要旨

緒言

悪性腫瘍に伴う貧血に関し、その発生機序を扱った実験的研究は数多いが、これを臨床的に、特に腫瘍の進展過程と関連して検討した報告は少く、この点については不明な点も少くない。駒は教室18年間1628例の胃癌に於ける貧血発生率及びその程度、並びにこれらの癌進展度、腫瘍性状、出血歴等との関係について詳細な統計的観察を行つたが、著者は教室に於ける癌の病態生理の研究の一環として胃癌71症例について更に精細なる血液学的検索を行い、上述統計的成績と比較検射すると共に、特に貧血の型について若干の分析を試み、また術後3週目、7~10ヶ月経過時の2回にわたり術後消長をも追及した。

実験成績

I 健康人正常値並びに各値の判定規準

20才より60才に至る(平均42.3才)健康成人男女各10例計20例につき検索し、その実測値より棄却限界法により健康人正常値分布範囲を推算し、これを用いて各値の判定規準を次の如く定めた。尙測定法は常法に従つたが、特に血色素量測定には正確を期し、光電比色法によつた。

1) 赤血球数、血色素濃度は夫々400~500万、13.0~18.0g/dℓを正常範囲とし、その少くとも一方がこれら範囲の下限に満たない場合を貧血と定義した。

2) 平均赤血球血色素(MCH)については28γγ未満を低色素性、28~36γγを正色素性、36γγ以上を高色素性とし、また平均赤血球容積(MCV)については86μ³以下を小球性、86~104μ³を正球性、104μ³以上を大球性とし、これらをもつて貧血の型を示した。

3) 網状球比率は動揺範囲大、且その分布も対称的でなかつたので、正常範囲を設定せず、概括的観察に止めた。

II 術前成績

胃癌71例、対照群・十二指腸潰瘍26例に就いて検索し次の成績を得た。

赤血球数平均は胃癌群405±16万、対照群443±27万、血色素量平均は胃癌群12.2±0.6g/dℓ、対照群14.3±0.8g/dℓで、何れも胃癌群は対照群に比し明らかな低値を示し、上述の判定規準による貧血は胃癌群47例(66.2%)、対照群9例(34.6%)に認められた。即ち胃癌に於ける貧血は同一臓器の良性疾患であり、しかも屢々出血を起す胃・十二指腸潰瘍と比較しても明らかに高率であることが証明された。

尙この場合、胃癌貧血例は略々全例に於て血色素減少を伴うに對し、対照群の貧血例にては血色素減少せず赤血球減少のみによつて貧血と判定されたものが少からず認められ、兩群の貧血にはその内容についても若干の差異が注目された。

次に貧血の型については、対照群に於ける貧血は高度の幽門狭窄例を除き大多数正色素性正球性貧血であつたのに對し、胃癌例に於ては、幽門狭窄の有無にかかわらず低色素性小球性貧血から高色素性大球性貧血に至る種々の型が認められ、胃癌に於ける貧血の発生機序が極めて多様なことを思ひしめた。

又胃癌例に於ては網状球比率低値を示すもの多く、高度貧血にも一般にReticulocytosis

が認められなかつた。

次に胃癌に於ける貧血を種々の観点から検討した。

1. 適応となつた手術々式との関係

胃切除を施行し得ず姑息的手術に終つた8例の赤血球数及び血色素量平均は胃切除施行63例の平均に比し明かに低値を示し、貧血者は胃切除群40例(63.5%)に対し、非切除群では7例(87.5%)に認められ、著しく高率であつた。

胃切除術式別比較では、貧血者は通常切除47例中28例(59.6%)なるに比し、噴門部切除6例及び胃全剝10例では夫々5例(83.3%)、7例(70.0%)を算え、比較の高率であつたが、貧血の型の分布については各群間に著差を認めなかつた。

2. 手術時所見との関係(第1表)

第1表 手術時所見と術前赤血球像との関係

手術所見		例数	平均値		貧血者数
			RBC	Hb	
部位	噴門部	13	413 ± 46	12.0 ± 1.4	11(84.6%)
	体部	26	412 ± 27	12.7 ± 1.1	13(50.0%)
	幽門部	32	395 ± 25	11.9 ± 0.9	23(71.9%)
腹膜播種 リンパ腺 転移	P. C. O, I	37	418 ± 24	12.8 ± 0.9	19(51.4%)
	P. C. II, III	34	390 ± 21	11.6 ± 0.8	28(82.4%)
	O, I 度	20	429 ± 31	13.2 ± 1.2	9(45.0%)
	II, III 度	46	398 ± 20	11.9 ± 0.8	33(71.7%)
進展度	I 期	18	444 ± 30	13.6 ± 1.0	7(38.8%)
	II 期	42	394 ± 22	11.7 ± 0.7	31(73.8%)
	III 期	11	371 ± 63	12.0 ± 0.5	9(81.8%)

1) 腫瘍の部位：貧血者は噴門部群13例中11例(84.6%)で、幽門部群32例中23例(71.9%)、体部群26例中13例(50.0%)に比し高率であり、本群に於ては小球性貧血が他に比し高率に認められた。

2) 腹膜播種度：教室の規準により腹膜播種の程度をP.C.O~IIIの4度に分類すれば、赤血球数及び血色素量平均は何れもP.C.II, III群にて低値を示し、貧血者もP.C.O I群37例中19例(51.4%)に対しP.C.II, III群にては34例中28例(82.4%)

で明かに高率であつた。

貧血例の型については、P.C.II, III群には低色素性、小球性貧血比較的多く、P.C.O, I群に高色素性、大球性貧血が稍々多い成績が得られた。

3) リンパ腺転移度：リンパ腺転移の程度をO~IIIの4群に分類すれば、赤血球数平均、血色素量平均は何れもO, I度群20例中9例(45.0%)に対しII, III度群にては46例中33例(71.7%)に見られ明かに高率であつた。

貧血例の型についてはO, I度群にては貧血例全例が正又は大球性貧血であつたのに対し、II, III度群には小球性貧血が27.3%を算え、両群間に貧血の型の差を認めた。

4) 胃癌進展度：腹膜播種及びリンパ腺転移の程度、及び臓器転移の有無を綜合して胃癌の進展度をI~IIIの3期に分類すると、I期例では赤血球数平均及び血色素量平均が他に比し比較的大で、貧血者率は最低値を示し、これに対しII期, III期例では貧血例が高率にみられた。

次に各群の貧血例につきその型を分類すると、MCHについては各群とも正乃至低色素性貧血が大部分又は全例を占め、各群間に差はなかつたが、MCVについては、I期群貧血者7例中2例

(28.6%)，Ⅱ期群貧血31例中5例(16.1%)，Ⅲ期群貧血9例中1例(11.1%)に大球性貧血が認められた。

3. 切除胃に於ける腫瘍の性状との関係(第2表)

1) 腫瘍の大きさ：赤血球数平均及び血色素量平均は大(40cm²以上)，中(20cm²～40cm²) 両群間には差はなく，何れも小群(20cm²未満)に比し低値を示し，貧血者は小16例中6例(37.5%)，中16例中11例(68.8%)，大31例中23例(74.2%)と腫瘍大なる程高率であつた。

貧血者の型についてみれば，大群貧血者23例中21例(91.3%)は正乃至低色素性，且正乃至小球性貧血であつて，この型の貧血が他(小群75.0%，中群62.5%)に比し高率であつた。

2) 肉眼的形状：貧血者は比較的限局型(Borrmann分類のⅠ，Ⅱ型)52例中34例(65.4%)，浸潤発育型(Ⅲ，Ⅳ型)11例中6例(54.5%)で，前者に稍高率であつた。又潰瘍型群(Ⅱ，Ⅲ)にては赤血球数平均及び血色素量平均低く，貧血者率も亦非潰瘍型群(Ⅰ，Ⅳ型)に比し明らかに高率であつた。

貧血の型については浸潤型群は全例小乃至正球性貧血であつたに對し，限局型群では大球性貧血が7例(20.6%)に見られた。

第2表 切除胃に於ける腫瘍所見と術前赤血球像との関係

腫瘍の性状		例数	平均値		貧血者数
			RBC	Hb	
大 い さ	小	16	446 ± 27	13.9 ± 1.0	6(37.5%)
	中	16	383 ± 40	12.0 ± 1.6	11(68.8%)
	大	31	401 ± 25	11.6 ± 0.9	23(74.2%)
肉 眼 的 形 状	限局型	52	402 ± 20	12.2 ± 0.8	34(65.4%)
	浸潤型	11	434 ± 33	12.5 ± 1.4	6(54.5%)
	潰瘍型	53	406 ± 20	12.1 ± 0.7	36(67.9%)
	非潰瘍型	10	415 ± 45	13.2 ± 2.1	4(40.0%)
組 織 像	腺癌	26	387 ± 27	11.9 ± 1.2	19(73.1%)
	充実癌	37	499 ± 24	12.5 ± 0.8	22(59.5%)

3) 組織像：腺癌群は充実群に比し赤血球数平均及び血色素量平均低く，貧血者率は高率であつたがその型の分布は略々同様であつた。

4. 出血圧及び胃液酸度との関係

1) 出血圧：赤血球数平均，血色素量平均は顕出血群に於て最も小さく，貧血者は非出血群6例中3例(50.0%)，潜出血群47例中29例(61.7%)，顕出血群18例中15例(83.3%)に認められ，顕出血群に於て最も高率であつた。しかし非出血群の貧血者率も対照群よりは明かに大であつて，胃癌に於ける貧血の発生は必ずしも出血のみによるものではないことが証明された。尚各群に於ける貧血の型については著差は認められなかつた。

2) 胃液酸度：有酸群，無酸

群間にその貧血率及び型の分布に大差は認め難かつた。

以上の如く，腫瘍の病理像，臨床像のうち貧血と最も著明な関連を示したものは，主腫瘍の大きさ，及びリンパ腺転移や腹膜播種の程度から見た癌進展度の2所見であつて，貧血は腫瘍の大なる程，また進展度大なる程高率且高度となることが判明した。しかしながらリンパ腺転移或は腹膜播種が胃周辺に限局している様な症例でも約半数に貧血が認められ，対照胃・十二指腸潰瘍に比すれば明かに高率であつたことは注目すべきであり，結局胃癌に於ける貧血は比較的早期に発生し，腫瘍の増大及び蔓延に伴つて漸次高度となるものと解された。

尚腫瘍の大きさ或は進展度が異なれば貧血の型の分布も若干異なる成績を得たが，これは腫瘍の増大，蔓延に伴つて貧血の発生機序も変動することを示唆するものと考えられる。

Ⅲ 術后推移

術后比較的短時日の間は手術侵襲及び輸血その他術后療法の影響が大であり、又術后比較的長時日の経過にては、所謂無腎性貧血の問題が交錯することを考え、著者は術后3週目(退院時)及び7~10ヶ月経過時の2回にわたり、何れも胃・十二指腸潰瘍手術例を対照として赤血球各値の検査を行った。

1. 退院時成績

胃癌根治手術を施行せる56例の退院時赤血球数平均は460±16万、血色素量平均14.1±0.7g/dlで術前に比し著明に増加し、貧血例は19例(33.9%)で著しく低率となると共に対照群25例の退院時貧血率(8例, 32.0%)と接近した。

しかし一方根治手術不能で姑息的手術に終つた胃癌8例に於ても赤血球数及び血色素量の著明増加が認められ、貧血例は3例に過ぎなかつたことからみて、この時期に於ける赤血球像の好転は腫瘍の切除を意味する所見ではなく、輸血など術中、術後の処置の影響と考えられた。

尙この時期に於ては、術前認められたような貧血の内容、型に関する胃癌群、対照群間の差異が最早証明されなかつた。

2. 術后7~10ヶ月経過時成績

術后7~10ヶ月経過時に検査施行せるものは、対照胃・十二指腸潰瘍37例、胃癌76例であるが、胃癌例では理学的所見上明かに再発を認めた10例(胃癌再発群)と然らざる66例(胃癌非再発群)に大別して検討した。

先づ対照群に於ける赤血球数平均、血色素量平均は夫々445±19万、13.8±0.5g/dlで術前と大差なく、貧血者は37例中10例(27.0%)で術前より稍々低率となつた。胃癌非再発群では赤血球数平均420±14万、血色素量平均13.4±0.3g/dlで何れも術前より著明に増加し、貧血者は66例中35例(53.0%)で術前に比しては著しく低率となつた。他方明かに再発を証明し得た例に於ては赤血球数平均388±46万で術前胃癌群に比し著しく低値を示し、血色素量平均は12.3±1.2g/dlで術前と大差なく、貧血者は10例中7例で術前胃癌群より高率であつた。

以上の如く、胃癌根治手術后7~10ヶ月を経過し再発を認めざる症例の赤血球像は術前値に比較し著しい好転を示したが、これを胃・十二指腸潰瘍手術后同時日を経過した対照群と比較すれば尙著差があり、赤血球数、血色素量平均は低く、貧血者率も明かに大であつた。

またMCV平均は各群とも術前に比し著明に上昇して何れも健康人正常値より大となり、またMCH平均は術前より稍々上昇して健康人正常値と略々同様となつた。即ち各群を通じて大球性傾向が認められたが、これを貧血者のみについてみても、対照群貧血10例中3例(30.0%)、胃癌非再発群貧血35例中19例(54.3%)、胃癌再発群7例中2例は大球性であつた。このように胃切除后7~10ヶ月経過時には原療法如何を問わず大球性傾向が証明されたが、特に胃癌による胃全剝4例は1例を除き高色素性大球性貧血を示したことが注目された。

尙胃癌23例、胃・十二指腸潰瘍9例については術前及び術后7~10ヶ月経過時を通じ検査するを得たが、これらの症例については、上述と略々同様の所見の他、手術時の癌進展度と術后7~10ヶ月経過時の赤血球像との間に或程度の相関係が証明された。即ち手術時の癌進展度が大であつた症例は然らざる症例に比し、術后7~10ヶ月経過時に於ても赤血球像不良で、貧血は比較的高率であつた。

以上胃癌根治手術後の赤血球像の推移については、術后3週時には未だ各種処置の影響大で直接腫瘍の切除に基くと解される変動は証明されなかつたが、術后7~10ヶ月経過時には明かに腫瘍の切除による赤血球像の好転が証明され、貧血率は術前に比し著しく低率となるをみた。

しかし根治手術后7~10ヶ月を経過し、再発の微なき胃癌症例の赤血球像も、これを胃・十二指腸潰瘍による胃切除后同時日を経過した対照例と比較すれば尙明かに不良で、貧血率も高率であつた点が注目された。これは、この時期に於ける胃癌例の赤血球像が尙手術時癌進展度と関係したことと共に、胃癌根治手術による赤血球像の好転の限界を示すものであつて、胃癌根治手術の遠隔成績に一定の限界がある事実と対応する興味ある所見と考えられた。

尙対照群及び胃癌群を通じ、また再発の有無を問わず、術后7~10ヶ月経過時には赤血球の大球性傾向が証明され、特に胃全剝例に著明であることが判明したが、これは胃切除後の一般的候候と解される。

審 査 結 果 要 旨

貧血は悪性腫瘍に伴う全身的な変動のうち代表的なものの1つであるが、腫瘍の病理像との関係や腫瘍切除後の推移については不明な点が少なくない。著者は著者の属する教室で手術された胃癌患者について、術前術後にわたり精細な血液学的検査を行い、これらの問題を追及した。

胃癌の臨床病理像と赤血球像との関係を検討するに先立ち、著者は先づ胃癌71例の術前赤血球像を胃・十二指腸潰瘍26例の赤血球像と比較したが、その成績は、胃癌群にては潰瘍群に比し赤血球数、血色素量共に著明低値を示し、貧血例は明かに高率であること、潰瘍群の貧血は大多数が正色素性正球性で略々均一であるのに対し、胃癌群では貧血の型が極めて多様であること、この2点に要約される。これは、胃癌に於ける貧血が胃・十二指腸潰瘍の貧血に比し、その頻度、程度に於て異なるのみならず質的にも差異あることを示すのであり、胃癌貧血の特異性を同一臓器の良性疾患と対比して明かにした点意義ある知見と考えられる。

さて、胃癌の種々な臨床病理像のうち、宿主の赤血球像と最も密接な関連を示したものは主腫瘍の大きさ、及び転移や播種の程度からみた癌進展度であり、貧血は腫瘍が大きい程、また癌進展が広範な程高度であることが明かにされた。しかしながら極めて小さな腫瘍、或は末だ胃に限局している腫瘍に於ても対照潰瘍群と比較すれば貧血率明かに高率であつたことから、結局著者は、胃癌に於ける貧血は癌発育の比較的早期に発現し、癌の形態学的な増大、蔓延過程と平行して漸次著明になるものとの結論に達した。

次に胃癌根治手術後の赤血球像の推移は、胃・十二指腸潰瘍による胃切除症例と対比しつつ追及されたが、先づ術後3週間では両群を通じ赤血球像の好転著明で、輸血その他の術後処置の影響によるものと解され、腫瘍切除の直接の効果は検出され得なかつた。然るに根治手術後7～10ヶ月経過時の検査によれば、再発の徴なき胃癌66例の赤血球像は術前に比し著しく良好であり、一方再発が証明された胃癌10例の赤血球像は術前に比しむしろ増悪を示すことが判明し、胃癌に於ける貧血は癌根治手術により或程度回復せしめ得えるものであることが、この時期に於て確実に証明された。

しかしながら著者は、胃癌根治手術後7～10ヶ月を経過し再発なき症例の赤血球像も、これを胃切除後略々同時日を経過した胃・十二指腸潰瘍37例と比較すれば尙明瞭な差異を呈し、貧血は対照潰瘍群よりも依然高率であることを指摘し、これを、宿主病態の改善と言う観点からみた場合の癌根治手術の限界を示すものとしている。現在胃癌根治手術の遠隔成績には限界があり、術後早晩再発死の運命をたどる症例が多いことは衆知の所であるが、上述成績はこれに関連し甚だ興味深い。

以上本論文は赤血球像を指標とし、胃癌の臨床病理像と宿主の病態生理学的変動との関係を術前術後にわたり解明したものと言ひべく、問題の領域に於て貢献する所大なるものと考えられる。