

氏 名 わか さ はる き  
若 狭 治 毅

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 3 0 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 **Hodgkin** 氏 病 の 病 理  
— 特 に 本 症 と 細 網 肉 腫 と の 鑑 別 に つ い て —

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

東 北 大 学 教 授 諏 訪 紀 夫

東 北 大 学 教 授 山 形 徹 一

# 論文内容要旨

## 緒言

Hodgkin 氏病(以下 H 氏病と略)の組織学的伴付けや本態観については、今日なお研究者の間に見解の一致をみるにいたつておらず、中にはこれを細網肉腫の一亜型とみなす向もあつて、特に本症と細網肉腫との間には問題点が少なくない。

著者は細網内皮系統(以下網内系と略)研究の一環としてこの問題の解明を志し、多数の材料について検索、次の如き成績をえたので報告する。

## 検査材料及び方法

検査の対象とした罹患リンパ節は H 氏病 30 例(剖検 14 例、生検 16 例)と細網肉腫 189 例(剖検 54 例、生検 135 例)である。剖検例においては系統的にリンパ節の組織像を検討し、生検例は数回に亘り摘出して病像の推移と細胞学的検索に主眼をおいた。

## 研究成績

### I) 肉眼的所見

H 氏病で全身に亘つてリンパ節腫脹を示したものは 14 例中 5 例に及んだ。その肉眼的特長としては近接リンパ節の融合による腺塊形成を示すものが少なく、僅か 3 例で局部的に認められたにすぎない。かかる腺塊形成部は組織学的にも悪性化の所見を示すものであつた。

細網肉腫例は H 氏病とはその趣を異にし、孤在性のことが少なく、多くは近接リンパ節と互いに高度の癒着を起こし腺塊を形成している。細網肉腫中病変全身リンパ節に及んで肉腫症の形をとつたものが上記 54 例中 21 例(39%)に及び、就中頸部は 54 例中 51 例(94%)に腫大を認め、頸部リンパ節が細網肉腫発生の好発部位であることを示している。

### II) H 氏病と細網肉腫との組織学的診断規準及び分類

H 氏病の組織学的診断規準としては本症の組織像をはじめて詳述した Sternberg, Reed の業績に最近の知見を加味した。即ち、Hodgkin 細胞(以下 H 細胞と略)乃至 Sternberg 巨細胞(以下 S 巨細胞と略)の存在、好エオジン細胞及び網内系細胞の増殖を主体とする肉芽腫の形成に重きをおき、更に同一例から数回に亘り検索して移行を確かめた典型的な例を基本とした。また、その分類は Jackson & Parker にしたがひ、初期型(側肉芽腫型) 12 例、肉芽腫型 15 例、肉腫型 3 例に分け、細網肉腫は赤崎教授にしたがつて未分化型 93 例、網状型 78 例、組織球型 14 例、多形細胞型 4 例に分類した。

### III) H 氏病と細網肉腫との組織学的鑑別

1) 構成細胞群：両疾患とも、網内系細胞の増殖を主体とする細網症乃至細網内皮症の像ではじまる。

S 巨細胞の出現は H 氏病の診断を容易にするが、本細胞の出現程度は症例や病像の経過によつて多少の差を示す。しかし本細胞を見出しえない時でも、増殖した細網細胞の形態には特長がある。即ち、多数のリンパ球シートを押し分けるようにして胞体淡明、水泡状核を有し核小体の大きな細網細胞が増殖している(図 1)。かかる細胞は顕著な大小不同性を呈し、Potter の云う H 細胞

に相当するものも含まれ、かつ種々の変態を呈し、時に類上皮細胞様になる。H細胞は全例に認められ、しかも本細胞からS巨細胞への移行を把握しうる。S巨細胞は生検の4例に認められず、うち2例は剖検によりはじめて確認されている。H細胞やS巨細胞にはPAS陽性物質や脂肪顆粒を僅かながら認め、ピロニン好性の巨大な核小体(7~8 $\mu$ )が認められる。S巨細胞と銀線維との間にはつながりを示すものもあるが、多くは密接な関係を示さない。なお、H氏病の病像が進んだ状態では増殖した細網細胞の核は小、かつ濃染してリンパ球大となり、胞体は淡明に腫脹し一様に弛緩した感じを与え、しかも略々全例において細網細胞は瀰漫性の増殖形式をとり結節形成の傾向はみられな。更に、好エオジン細胞、形質細胞及び多核白血球等の炎症性浸潤細胞が見出され、中でも好エオジン細胞は本症に特長的で全例に出現し、時に集团的に認められ、形質細胞とともに膠原線維に富む部位に多い。リンパ球は病像の進展につれて減少し、小血管周辺に群在したり、或はリンパ洞内に集簇する像を示す。

他方、細網肉腫では、腫瘍細胞はごく初期にはリンパ節内に散在性の増殖像を示すが、その細胞形態や大きさは比較的同等である。しかし、かかる腫瘍細胞は間もなく結節状乃至集団を形成、巔々所謂“giant follicular lymphoblastoma”に酷似する像を呈するが、結節状増殖の中心は必ずしも濾胞と一致せず、濾胞自体の肥大乃至増殖とは趣を異にする(図2)。肉腫形成の像が進むと、本来のリンパ節構造は失われ、合胞性或は石垣状に排列する腫瘍細胞によつておきかえられ、核分裂像もH氏病に較べ遙かに多い。この時期には腫瘍細胞と銀線維との間に密な関係を見出せない。なお、炎症性滲出細胞は肉腫形成の初期例に僅かに認められることもあるが、病巣の主体を占めるには至らず、やがて消失する傾向を有す。

## 2) リンパ節固有構造の残存

病巣の進展に伴う固有構造の残存程度を比較すると、H氏病でその一部を認めうるのは50%に当り、そのうち濾胞洞の保持されているリンパ節が最も多く、後者の90%に相当する。細網肉腫で固有構造の一部を保持するものは82%に当るが、H氏病と同様に辺縁洞を保つものが最も多い。なお、肺門域と腸間膜リンパ節とは肉芽腫形成や肉腫の侵襲をみても、比較的良好に固有構造を保持している。両リンパ節群はともに生理的炎症の場として重要であることは周知のところで、これが肉芽腫や肉腫に対して防衛的な能力を獲得したものの否かについては今後の検討を必要とする。また、固有構造の喪失状態から両疾患の進展状態をみると、H氏病は濾胞にみられることが多く、細網肉腫はむしろ皮質部に多く認められる。

## 3) 病巣内血管の反応

両疾患の血管の反応態度は鑑別診断上注目すべき所見である。

### i) 血管内皮の反応

H氏病では、症例により多少の差はあつても、発病の初期、血管内皮の顕著な反応性腫大、増殖を示すことが特長的で、時には小血管や毛細血管の内腔を全く閉鎖し、一見多核巨細胞を思わせる(図3)。この所見は電顕的にみるとさらに明らかとなり、血管内皮の異常刺戟状態を考えさせるものである(図4)。また内皮細胞内に赤血球と同程度の電子密度を有する小顆粒を認めることが特長的である。なお、Coroniniや北村が指摘した内膜肉芽腫を5例に認めたが、うち2例は脾材静脈に、他は肺門部と胃周囲リンパ節に証明された。

### ii) 血管壁及びその周囲の変化

H氏病においては血管の中膜及び外膜の肥厚や膨化を認め、同部に膠原化傾向強く、血管壁周囲に硝子様化が見出される。電顕的には小血管壁の基底膜の肥厚が著明で、同部に前膠原線維の如き

線維の新生を認め、H氏病の線維化に対し血管が重要な役割を演ずることを示唆する(図4)。

細網肉腫でかゝる所見をみることは非常に稀であり、而もその程度が軽い。

#### 4) リンパ節被膜を越えての細胞浸潤

H氏病でリンパ節の被膜を越えての細胞浸潤は肉腫型3例において認められるにすぎず、他の例では被膜の著明な肥厚をみても同部位の浸潤細胞はリンパ球様の小型円形細胞のみであつた。

細網肉腫でも発生の極く初期には被膜を越えての腫瘍細胞の浸潤が少ないが、病変進むとともに次第に顕著となり、後にはむしろこれが特長的とみなされ、肉眼的に腺塊形成を来すようになる。

#### 5) 線維形成

初期においては両疾患とも、線維形成を伴わないが、病像の進んだ例では線維形成の差異が現われる。即ち、H氏病では銀線維の増殖や膠原化が細網肉腫に比して遙かに強い(図5, 6)

#### IV) H氏病の肉芽腫型と多形細胞型細網肉腫

両者は細胞の多形性という点で問題になるが、その鑑別要点は組織を構成する細胞成分に求められる。即ち、H氏病の肉芽腫型は多彩な細胞構成を最大の特徴とし、増殖した細胞には悪性化の傾向少なく、かつ多くの炎症性細胞浸潤を伴っている。他方、細網肉腫の多形細胞型は巨細胞形成を示すことが特長的で、腫瘍細胞の大小不同性が顕著である。間質の反応はH氏病に比し遙かに弱く、膠原線維の増殖も軽微である。本症の基本的性格はあくまでも悪性腫瘍であり、出現細胞に大小不同性をみても、その性状は一様で本質的には同種腫瘍細胞の表現様式に違かならぬ。

#### V) Hodgkin's sarcomaと細網肉腫

H氏病の経過中、肉腫型への移行をはじめて記載したのは Yamasaki<sup>3</sup>であるが、その後多くの類似例の報告をみるようになった。しかし、本症の性格や組織規準については人によりまちまちである。著者は剖検14例中3例に悪性型とみなすべきものを見出した。この3例は何れも生前、臨床的並びに生検材料によつてH氏病の診断をうけ、比較的長期の経過をもつて死亡したものである。これらが肉眼的に他のH氏病と異なることは、腫大リンパ節群が処により腺塊形成を示すことで、同部は組織学的にも生前及び他のリンパ節と異なり、明らかに悪性化の所見を呈し増殖細胞も悪性化の傾向を帯び、被膜を越えての細胞浸潤が著明である。

かくの如く、H氏病肉腫化の像を通常の細網肉腫と比較してみると、間質の膠原線維や銀線維の増殖が細網肉腫に比して遙かに著明であり、更に各種の炎症性細胞浸潤を伴う点を異にする。従つて、Hodgkin's sarcomaの診断はfollow upに重点をおき、組織学的にも肉芽腫からの移行乃至混在を確認したもののみにつけられるべきものである。

## 考 按

H氏病、細網肉腫の各々に関する業績は夥しい数にのぼるが、両者の鑑別に関する報告は比較的少ないようである。

著者が検索した範囲では、H氏病の初期像とみなされる所見はリンパ節内における網内系細胞の増殖と、これに対するリンパ節の反応及び固有構造の喪失であり、ついで形質細胞や好エオジン細胞の出現が見られる。形質細胞や好エオジン細胞の存在が本症の診断上重要であることは多くの人々によつて支持されているものゝ決定的な根拠とはなり得ない。これに対し、S巨細胞は古くから本症の特長とされているが、今日ではむしろその前段階とみなされるH細胞が最大の拠り所とされている。従つて本細胞の性状は甚だ重要であるが、また細胞学的に議論の多い所でもある。著者の検索結果ではH氏病の際に主役を演ずる細胞群は網内系に帰属させるべきもので、H細胞乃至S巨細胞はこれら細胞の異常刺戟状態における変態像とみなされる。更に本細胞を細網肉腫細胞と比較すると、前者には炎性傾向強く、これを直ちに悪性腫瘍細胞とみなすことは困難である。

従来、H氏病の初期変化として記載されているものに、1) 滲出性変化(Ziegler, Benda),

2) リンパ球様細胞の増殖 (Barron, Reed), 3) 胚中心の増殖 (Symmers, Potter), 4) 類上皮細胞反応 (Lennert, Siegmund) 等がある。著者の症例ではこれを吟味してみると何れも夫々をもつて pathognomonic とみなしうるか否かについては疑問がある。著者はむしろ 5) 血管内皮の反応と血管壁の変化, を新しい特長としてつけ加えるべきと思う。即ち, 細網肉腫ではかゝる血管系の変化を認めることが非常に少ないのに対し, H氏病では特長的に見出され, 更に炎症性反応性細網症と診断された多数の生検材料においてもこの像は特異的に認められた。従つて H氏病の血管反応は炎症性反応性細網症に共通する所見と見ることが出来, これにより細網肉腫との鑑別点として役立つものである。以上から, H氏病の診断に際しては細胞学的検索とともに上記の所見をも重視すべきものと考え。その他, 病像の推移とともに線維形成が問題になる。H氏病では線維系と細胞系が平衡状態を示すのに対し, 細網肉腫では線維系, 細胞系の何れか一方が優勢を占めること多く, 網状型では銀線維の網工形成が著明であるが, 他型ではむしろ細胞増殖が優位を占める。

今日, H氏病の焦点はその中に炎症型と肉腫型の両者を包含する所にあり, 従つてその本態についても, 1) 腫瘍説, 2) 炎症説, 3) 中間説の三者があつて全く意見の一致をみていない。本症の本態を腫瘍とみなす人々は不幸の転帰をとることに重きをおいているが, 著者にはその初期像の検索から, これを悪性腫瘍とみなすことは無理のように考えられ, むしろ増殖の主体を占める網内系細胞の変性像や血管の反応態度等から炎症性の立場をとりたい。

従つて, H氏病は細網肉腫と切り離さるべきもので, その本態は網内系細胞の異常刺激状態にある炎症性疾患と解される。

## 結 語

H氏病30例を中心とし, 細網肉腫189例をその鑑別の対象としてえらび, 特に初期像に重点をおいて検索した結果H氏病は細網肉腫と本態的に区別されるべきものであることと, 症例の follow upにより動的に病像をとらえるべきことを強調した。

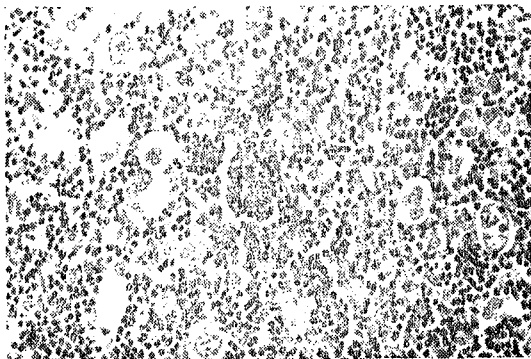


図 1  
Hodgkin 氏病の初期像；  
大小不同顯著な肥大した細網細胞の増殖をみ、かゝる細胞の核小体が目立つ。H.E.強拡大

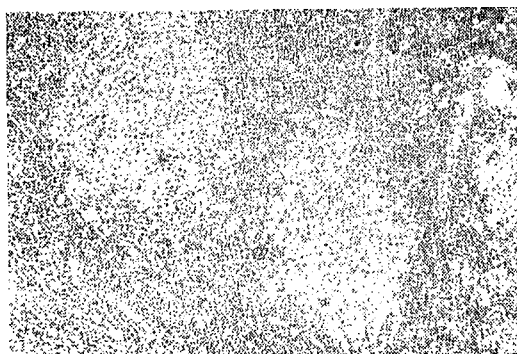


図 2  
細網肉腫の初期像；  
比較的大きさ均等の細網細胞の結節状増殖巣がみられ、巨大濾胞リンパ芽腫様の像を示す。  
H. E. 弱拡大

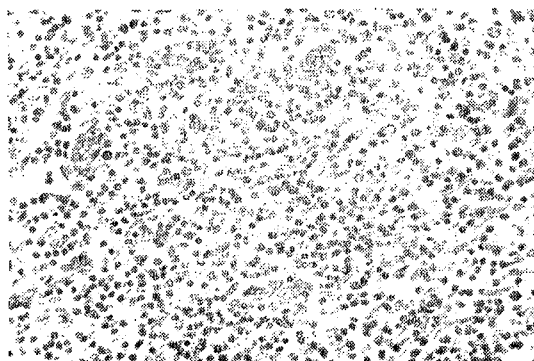


図 3  
Hodgkin 氏病；  
増殖した小血管内皮が著明に腫大増殖し、処により内腔を閉塞し、或は腺管様の排列を示す。周辺には炎症性細胞の浸潤をみる。  
H. E. 強拡大



図 4  
Hodgkin 氏病の電子  
顕微鏡像；  
血管内皮細胞の著明な腫大に  
より内腔の閉塞をみ、血管周辺  
の左上方に線維化の初期像を認  
める。

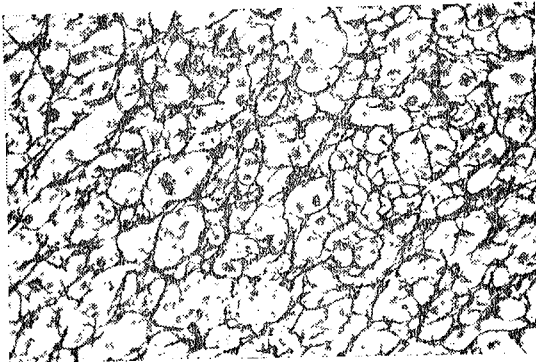


図 5  
細網肉腫の網状型；  
典型的な網工形成を示す。  
Pap 鍍銀法，中拡大

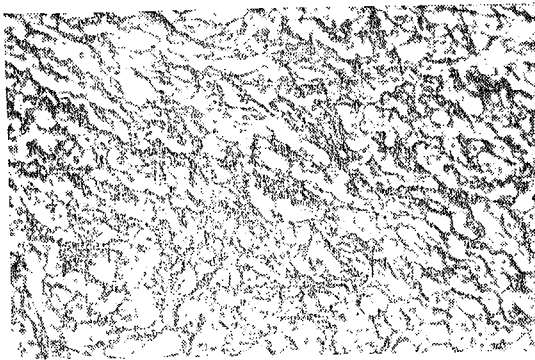


図 6  
Hodgkin 氏病の  
肉芽腫型；  
細網肉腫に接へ間質の膠原化  
遙かに顯著で、間質反応の強さ  
を示す。  
Pap 鍍銀法，中拡大

## 審 査 結 果 要 旨

悪性リンパ腫と呼ばれるものには今日をお多くの未解決な問題点が残されており、中でも Hodgkin 氏病(以下 H. 氏病と略)の組織学的枠付けや本態観については研究者の間に見解の一致をみておらず、又この疾患と細網肉腫との初期像の鑑別にも明確な規準がない。

著者はこれらの問題を解明するため、H. 氏病30例と細網肉腫189例を主とし、それに対照として各種疾患リンパ節約200例を加えて病理解剖並びに組織学的に比較検索し、大要次のような成績をえている。

1. H. 氏病罹患リンパ節は相互の癒着軽く腺塊形成を来すことが稀なのに対し、細網肉腫ではかかる所見がむしろ特長的である。

2. 著者のしらべた H. 氏病は初期型(肉芽腫型)12例、肉芽腫型15例と肉腫型3例に分けられるが、細網肉腫は之を未分化型93例、網状型78例、組織球型14例と多形細胞型4例に分類し得た。

3. H. 氏病の初期像では既存リンパ球間に大小不同性顯著な肥大型細胞が散在、増殖することが特長で、之で好エオン細胞や Hodgkin 細胞乃至 Sternberg 巨細胞を認めれば H. 氏病と診断しうる。然るに細網肉腫では肺瘍発生の初期、細網細胞の散在性増殖を示す場合でも胞体比較的均等な点で H. 氏病のそれと鑑別され、増殖盛んとなるにつれ集団をつくり、巨大濾胞リンパ芽腫像の像をとつて来るものである。之等の所見から H. 氏病と細網肉腫は病巣発生の初期既に区別される。

4. 両種疾患初期の病巣内における小血管の反応態度もまた組織鑑別上重要な所見である。即ち、H. 氏病では内皮細胞の腫大、増殖をみ、管腔を閉塞することさえ稀ではないのに、細網肉腫では増殖軽微か又は之を欠き、更に H. 氏病では血管周囲に膠原線維の増殖や硝子様化を認めることが多いが、細網肉腫では之をみない。以上の所見は電鏡的にはより明瞭に把握され、その他 H. 氏病々巣小血管内皮細胞内に小顆粒の存在と血管周囲に線維新生を認められた。

5. 好銀線維の増殖は H. 氏病(初期例を除く)では極めて著明で間質反応の強さを示すが、細網肉腫ではさほど著しくない。

6. 罹患リンパ節における被膜を越えての細胞浸潤は細網肉腫における重要な特長の一つであるが、H. 氏病では肉腫型を除くと被膜の肥厚をみても、かかる浸潤は軽く、しかもそれは小型円形細胞浸潤のみである。

7. H. 氏病の肉芽腫型と細網肉腫の多形細胞型とは、前者が細胞種の多様性を示すのに対し、後者は同種細胞の多形性をとるものに過ぎない点で区別される。

8. H. 氏病の肉腫型は組織学的には肉芽腫的性格を温存し、線維増殖著しい点で通常の細網肉腫と異なる。

9. H. 氏病は組織学的並びに細胞学的特長から独立した疾患とみなされ、Hodgkin 細胞や Sternberg 巨細胞は細網内皮系細胞の異常刺激状態を示すもので、悪性肺瘍とは考え難く、むしろその本態は炎症性機転と理解される。