

氏 名 手 嶋 貞 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 7 年 3 月 2 3 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 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 肝 細 網 内 皮 腫 に つ い て ， 特 に そ の 発 生 に 関 す る
実 験 病 理 学 的 研 究
第 1 編 人 肝 細 網 内 皮 腫 の 統 計 的 観 察 な ら び に
自 験 例 に つ い て
第 2 編 ト リ パ ン 青 連 続 投 与 に よ る ラ ッ ト 肝 細 網
内 皮 腫 発 生 に 関 す る 実 験 病 理 学 的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 赤 崎 兼 義

東 北 大 学 教 授 榎 哲 夫

東 北 大 学 教 授 岩 月 賢 一

手島貞一提出論文内容要旨

緒 言

Aschoff - 清野以来「食食」という機能によつて特長づけられて来た細網内皮系（網内系）は、教室一門の研究によつて、発生学的に異なる細網細胞（乃至組織球）と細網内皮との2種の細胞群から構成されていることが明らかとなり、また夫々に由来する2種の悪性腫瘍（細網肉腫と細網内皮腫）の存在することも知られている。その中、細網細胞由来の細網肉腫については、すでに赤崎その他の広範な研究によつて、今日略々明らかとされたが、細網内皮腫についてはなお不明な点が多い。著者は細網内皮中最も特異的な位置を占める肝細網内皮（Kupffer氏星細胞）に由来する腫瘍を取り上げ4例の自験例を含めた84文献例を統計的に観察してその概観を詳述した後Gillman等の方法によつて、実験的にラット肝に本腫瘍を発生させ、その組織発生に考察を加え、ひいては腫瘍発生の面からKupffer氏星細胞の本態を再検討したものである。

研 究 成 績

第1編 人肝細網内皮腫の統計的観察ならびに自験例について

赤崎ならびに田中はKupffer氏星細胞の本態を肝類洞内皮の食食能亢進したものに他ならないとしたが、かゝる見地から検討した結果、本腫瘍には明かな星細胞由来と考えられているものの他、従来肝血管内皮腫と呼称されているものの大半を含め得ることを知った。かくして集めた既往文献記載例は自験4例を加えて計84例であるが、その中本邦例はわずか9例に過ぎず、本腫瘍の極めて稀なものであることがわかる。本腫瘍は肉眼的には1) B. Fischer等の例の如く中心部暗赤色出血性で円形の腫瘍結節が多発又は単発する海綿状血管腫型のものと、2) 灰白色充実性の結節として見られる充実型とに分けられるが、前者に属するもの69例に対して後者は15例であり、自験例4例は全て充実型であつた。症例を年齢別にみると本腫瘍は生后間もない乳幼児から老年迄の各年代に発生し、その頻度は0~9才と50~59才にピークを有している。腫瘍が多発したものは68例あり中には明かに腫瘍の多中心性発生を考慮されねばならないものが含まれている。転移は肺、骨髄、肝門リンパ節等に多く、35例を数える。本腫瘍の組織学的特長を要約すると次の如くなる。1) 腫瘍細胞の形態ならびに配

列が星細胞乃至類洞内皮に酷似しており、血管内皮腫型では勿論のこと充実型のもでも類洞内に増殖し屢々毛細血管腔乃至類洞腔を取り囲んで内皮様の配列をとる所がある。前述のような肉眼像の差は主として腫瘍組織内の血管腔形成、含血量の多寡によると解釈される。2) 鍍銀染色によると腫瘍細胞の集団を囲んで銀線維が大小種々の蜂巢状構造をつくる点で、網状型細網肉腫とは区別される。3) 腫瘍細胞は著明な貪食能を有し、屢々赤血球貪食像を示す。なお本腫瘍の発生原因は不明なものが多いが、血管造影剤トトロラスト注射による全身細網内皮症(5例)、慢性砒素中毒による薬死後性肝硬変(6例)に関係して本腫瘍の発生を認めたものがあることは注目される。

第2篇 トリパン青連続投与によるラット肝細網内皮腫発生に関する実験病理学的研究

実験材料ならびに方法：Gillman 等にならい、Wistar系ラット130匹を用い、1%トリパン青生理的食塩水溶液(Merck製)1ccをラット背部皮下に隔週に1回づつ注入最高19回、その後は放置して16ヶ月に及んだ。かくして動物を経時的に屠殺し、肝を組織学的に検索したところ次の結果を得た。実験成績：①対照群(反応性細網内皮症)この実験群では肝の組織学的変化を次の2つに要約出来る。1)類洞内皮乃至星細胞は著明に分裂増殖し、時に結節状の集簇を形成する。2)グリソン氏鞘内の組織球は結節状に増殖し、又一層の扁平な内皮を有する囊胞の形成をみる。上記変化は実験初期には著明に進行するが、後期には緩徐となりかつ個体差が認められた。②肝細網内皮腫：実験開始後311日目屠殺した1例(計18回注射)に肝腫瘍の発生を見たが、腫瘍発生率は同条件の注射をうけたもの51例中の19.6%にあたる。腫瘍結節は肝内に多発しており、類洞内に充実性に増殖する充実型と、明らかな管腔形成を示す血管内皮腫型とが認められるが、後者に於ても腫瘍細胞は周囲の類洞内に充実性に増殖する像を見出し得る。その他腫瘍は屢々門脈又は中心静脈の内壁に沿って浸潤している。腫瘍細胞は屢々赤血球、トリパン青色素、血鉄素等を貪食し、又鍍銀染色では蜂巢状或いは管腔様に配列し、通常の細網肉腫とはその趣を異にしている。

結 語

以上の所見から本腫瘍は肝類洞内皮又は星細胞に由来したものであることが明白で、これを肝細網内皮腫と呼ぶのが正しい。トリパン青投与によつてかくの如き組織像の異つた腫瘍を同一肝に生じ得たことは前篇で述べた肝細網内皮腫が2種の異つた像を示す腫瘍を包含し得るとする吾々の考えを裏づけるものであり、ひいて星細胞の本態は細網細胞とは異なり、類洞内皮の変態したものに他ならないとする説を強く支持している。

審 査 結 果 の 要 旨

I 緒 言

著者は細網内皮中最も特異的な肝細網内皮に由来する腫瘍を取り上げ、自験例を含む文献報告例を統計的に観察詳述した後、Gillman等の方法によつて実験的にラット肝に本腫瘍を発生させ、本腫瘍の本態を追求している。

II 研究成績

第1編 人肝細網内皮腫の統計的ならびに自験例観察成績

- 1) 星細胞由来の悪性腫瘍は自験4例を加えて今日までに計84例が報告されているが、そのうち本邦例はわずか9例に過ぎない。
- 2) 年令的には、生后間もない乳幼児から老年迄の各年代に発生し、その頻度は0~9才と50~59才に2つの山を有している。
- 3) 本腫瘍は肉眼的には多発又は単発する海綿状血管腫型のもものと、灰白色充実型のもものとに分けられ、前者69例に対して後者は15例である。
- 4) 腫瘍の多発した症例が68例あり、中には明かに腫瘍の多中心性発生を考慮されねばならぬものを含んでいる。
- 5) 転移は肺、骨髄、肝門リンパ節等に多く、35例を数える。
- 6) 本腫瘍の組織学的特長は次の3点に要約される。 a) 腫瘍細胞の形態ならびに配列が星細胞乃至類洞内皮に酷似している。 b) 鍍銀染色では腫瘍細胞の集団を囲んで銀線維が大小種々の蜂巢状構造をつくる点で、網状型細網肉腫とは区別される。 c) 腫瘍細胞は著明な貪食能を有し、屢々赤血球貪食像を示す。

第2編 トリパン青連続投与によるラット肝細網内皮腫発生に関する実験病理学的研究成績：

Gillman等にならい、Wistar系ラット130匹に、1%トリパン青生理的食塩水溶液(Merck製)1ccをラット背部皮下に隔週1回づつ注入18回、311日に達した1例に本腫瘍の発生を見た。腫瘍結節は肝内に多発しており、類洞内に充実性に増殖する充実型と、明らかな管腔形成を示す血管内皮腫型とが認められたが、後者でも腫瘍細胞は周囲の類洞内に充実性に増殖していた。その他腫瘍は屢々門脈又は中心静脈の内壁に沿つて浸潤し、腫瘍細胞は屢々赤

血球，トリパン 青色素，血鉄素等を貪食し，又鍍銀染色では蜂巢状或いは管腔様に配列し，通常の細網肉腫とはその趣を異にしている。

III 結 語

著者の成績は肝細網内皮腫の病理学的粹付けを明確にすると共に網内系が細網細胞乃至組織球と細網内皮との2種の異なる細胞群からなると云う赤崎の主張を強く支持するものであつて，網内系研究上重要な貢献をしたものと見做される。